

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 807**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2001 PCT/US2001/16671**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2001 WO01090121**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2001 E 01941564 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 1292603**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar el virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

23.05.2000 US 206585 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

DENIX PHARMACEUTICALS LLC. (50.0%)
320 Bent Street, Floor 4
Cambridge, MA 02141, US y
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI (50.0%)

72 Inventor/es:

SOMMADOSSI, JEAN-PIERRE y
LA COLLA, PAOLO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 620 807 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para tratar el virus de la hepatitis C

Campo de la invención

5 Esta invención está en el campo de la química farmacéutica y, en particular, proporciona un compuesto y una composición para su uso en un método para el tratamiento de una infección por hepatitis C en un hospedador. Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 60/206.585, presentada el 23 de mayo de 2000.

Antecedentes de la invención

10 El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. (Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32:98-112, 2000). El VHC produce una infección vírica de crecimiento lento y es la causa principal de la cirrosis y carcinoma hepatocelular (Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32:98-112, 2000). Se calcula que 170 millones de personas están infectados con VHC en todo el mundo. (Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32:98-112, 2000). La cirrosis, causada por infección crónica de hepatitis C, causa unas 8.000-12.000 muertes al año en los Estados Unidos, y la infección por el VHC es la indicación principal para el trasplante de hígado.

15 Se sabe que el VHC produce al menos el 80 % de la hepatitis postransfusión y una proporción sustancial de hepatitis aguda esporádica. Evidencias preliminares también implican al VHC en muchos casos de hepatitis crónica "idiopática", cirrosis "criptogénica" y probablemente carcinoma hepatocelular no relacionado con otros virus de la hepatitis, tales como el virus de la Hepatitis B (VHB). Una pequeña proporción de personas sanas parecen ser portadores crónicos del VHC variando con la geografía y otros factores epidemiológicos. Los números pueden superar sustancialmente los del VHB, aunque la información es aún preliminar; sigue sin estar claro cuántas de estas personas tienen enfermedad hepática crónica subclínica. (The Merck Manual, cap. 69, pág. 901, 16ª ed., (1992)).

20 El VHC se ha clasificado como un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* incluyendo los géneros flavivirus, pestivirus y haptocivirus incluyendo los virus de la hepatitis C (Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*. En: Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M. y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Capítulo 30, 931-959, 1996). El VHC es un virus con envoltura que contiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico consta de una región no traducida (UTR) 5', una fase de lectura abierta larga que codifica un precursor de poliproteína de aproximadamente 3011 aminoácidos y una UTR 3' corta. La UTR 5' es la parte más altamente conservada del genoma del VHC y es importante para el inicio y control de la traducción de la poliproteína. La traducción del genoma del VHC se inicia mediante un mecanismo independiente de protección conocido como entrada del ribosoma interno. Este mecanismo implica la unión de ribosomas a una secuencia de ARN que se conoce como sitio de entrada del ribosoma interno (IRES). Recientemente se ha determinado que una estructura pseudoanudada de ARN es un elemento estructural esencial del IRES del VHC. Las proteínas estructurales víricas incluyen una proteína núcleo (C) nucleocápside y dos glucoproteínas de envoltura, E1 y E2. El VHC también codifica dos proteinasas, una metaloproteinasa dependiente de cinc codificada por la región NS2-NS3 y una serina proteinasa codificada en la región NS3. Estas proteinasas se requieren para la escisión de regiones específicas de la poliproteína precursora en péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN. La función de las restantes proteínas no estructurales, NS4A y NS4B, y la de NS5A (la mitad amino terminal de la proteína no estructural 5) aún se desconoce.

25 Un enfoque significativo de las investigaciones actuales antivirales se dirige al desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones del VHC crónicas en seres humanos (Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999)). Actualmente, existen dos compuestos antivíricos principales, la Ribavirina y el interferón alfa que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en seres humanos.

Tratamiento de infección por VHC con Ribavirina

30 La Ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo de nucleósido antivírico sintético, que no induce interferón, de amplio espectro, comercializado bajo el nombre comercial Virazole (The Merck Index, 11ª edición, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, pág. 1304, 1989). La Patente de Estados Unidos n.º 3.798.209 y el documento RE29.835 desvelan y reivindican la Ribavirina. La Ribavirina es estructuralmente similar a la guanosina, y tiene actividad in vitro contra diversos virus de ADN y ARN incluyendo los *Flaviviridae* (Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

35 La Ribavirina reduce los niveles de amino transferasa en suero a un nivel normal en un 40 % de pacientes, pero no reduce los niveles séricos del ARN del VHC (Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Por tanto, la ribavirina sola no es eficaz en la reducción de los niveles de ARN víricos. Adicionalmente, la ribavirina tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia.

Tratamiento de infección por VHC con interferón

Los interferones (IFN) son compuestos que han estado disponibles en el mercado para el tratamiento de la hepatitis crónica durante casi una década. Los IFN son glucoproteínas producidas por células inmunitarias en respuesta a infección vírica. Los IFN inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluyendo el VHC y cuando se usan como el único tratamiento para la infección por hepatitis C, el IFN suprime el ARN del VHC en suero a niveles indetectables. Adicionalmente, el IFN normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Desgraciadamente, los efectos del IFN son temporales y se produce una respuesta prolongada solamente en el 8 %-9 % de pacientes crónicamente infectados por el VHC (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118 :S104-S114, 2000).

Diversas patentes desvelan tratamientos para el VHC usando terapias basadas en interferón. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.980.884 de Blatt et al. desvela métodos para retratamiento de pacientes afectados con VHC usando interferón consenso. La Patente de Estados Unidos n.º 5.942.223 de Bazer et al. desvela una terapia anti-VHC usando interferón-tau ovino o bovino. La Patente de Estados Unidos n.º 5.928.636 de Alber et al. desvela la terapia de combinación de la interleucina-12 e interferón alfa para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.908.621 de Glue et al. desvela el uso de interferón modificado con polietilenglicol para el tratamiento del VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.849.696 de Chretien et al. desvela el uso de timosinas, solas o en combinación con interferón, para el tratamiento del VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.830.455 de Valtuena et al. desvela una terapia de combinación para el VHC que emplea un interferón y un eliminador de radicales libres. La Patente de Estados Unidos n.º 5.738.845 de Imakawa desvela el uso de proteínas tau de interferón humano para el tratamiento del VHC. Otros tratamientos basados en interferón para el VHC se desvelan en la Patente de Estados Unidos n.º 5.676.942 de Testa et al., Patente de Estados Unidos n.º 5.372.808 de Blatt et al. y la Patente de Estados Unidos n.º 5.849.696.

Combinación de Interferón y Ribavirina

Se ha indicado que la combinación de IFN y ribavirina para el tratamiento de la infección por VHC es eficaz en el tratamiento de pacientes no tratados previamente con IFN (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.* 34:487-494, 2000). Los resultados son prometedores para este tratamiento de combinación tanto antes de que se desarrolle la hepatitis o cuando está presente la enfermedad histológica (Berenguer, M. et al. *Antivir. Then.* 3(supl. 3):125-136,1998). Los efectos secundarios de la terapia de combinación incluyen hemólisis, síntomas similares a los de la gripe, anemia y fatiga. (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

Referencias adicionales que desvelan métodos para tratar las infecciones por el VHC

Se revisan varios tratamientos para el VHC por Bymock et al. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

En la bibliografía se han identificado varios inhibidores de proteasa NS3 basados en sustrato, en los que el enlace amida escindible de un sustrato escindido se sustituye por un electrófilo, que interacciona con la serina catalítica. Attwood et al. (1998) *Antiviral peptide derivatives*, 98/22496; Attwood et al. (1999), *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 10:259-273; Attwood et al. (1999) *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, Publicación de Patente alemana DE 19914474; Tung et al. (1998) *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, documento WO 98/17679. Los inhibidores descritos terminan en un electrófilo, tal como un ácido borónico o fosfonato. Llinas-Brunet et al. (1999) *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, documento WO 99/07734. Se han descrito dos clases de inhibidores basados en electrófilos, alfacetoamidas e hidrazinouras.

La bibliografía también ha descrito diversos inhibidores no basados en sustrato. Por ejemplo, se ha descrito la evaluación de los efectos inhibitorios de los derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida contra la proteasa del VHC y otras serina proteasas. Sudo, K. et al., (1997) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647; Sudo, K. et al. (1998) *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 9:186. Usando un ensayo de HPLC en fase inversa, los dos compuestos más fuertes identificados fueron RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo de *para*-fenoxifenilo.

Los derivados de tiazolidina se han identificado como inhibidores micromolares, usando un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y sustrato NS5A/5B. Sudo, K. et al. (1996) *Antiviral Research* 32:9-18. El compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoilo fusionado sustituido con una cadena de alquilo larga, fue el más fuerte contra la enzima aislada. Otros dos ejemplos activos fueron RD4 6205 y RD4 6193.

El documento WO 99/43691 desvela determinados compuestos 2'-fluronucleósidos útiles en el tratamiento de la infección por hepatitis B, infección por hepatitis C, VIH y proliferación celular anormal, incluyendo tumores y cáncer.

Otras publicaciones describen la exploración de una biblioteca relativamente pequeña usando un ensayo ELISA y la identificación de tres compuestos como potentes inhibidores, una tiazolidina y dos benzanilidas. Kakiuchi N. et al. *J. EBS Letters* 421:217-220; Takeshita N. et al., *Analytical Biochemistry* 247:242-246, 1997. Diversas patentes de Estados Unidos desvelan inhibidores de proteasa para el tratamiento del VHC. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.004.933 de Spruce et al. desvela una clase de inhibidores de cisteína proteasa para inhibir la endopeptidasa 2 del VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.990.276 de Zhang et al. desvela inhibidores sintéticos

de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C. El inhibidor es una subsecuencia de un sustrato de la proteasa NS3 o un sustrato del cofactor de NS4A. El uso de enzimas de restricción para tratar el VHC se desvela en la Patente de Estados Unidos n.º 5.538.865 de Reyes et al.

5 Aislada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631, una fenantrenequinona, poseía actividad micromolar contra la proteasa del VHC en un SDS-PAGE y ensayo de autorradiografía. Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996. En otro ejemplo de los mismos autores, Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, demostró actividad micromolar en un ensayo de centelleo de proximidad. Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952. La fuerza nanomolar contra la enzima NS3 proteasa del VHC se ha conseguido diseñando inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglina c. La eglina c, aislada de la sanguijuela, es un inhibidor potente de varias serina proteasas tales como proteasas A y B, α -quimotripsina, quimasa y subtilisina de *S. griseus*. Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997.

10 También se han notificado inhibidores de la helicasa del VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.633.358 de Diana G.D. et al.; Solicitud PCT n.º WO 97/36554 de Diana G.D. et al.. Existen algunos informes de inhibidores de la polimerasa del VHC: algunos análogos de nucleótidos, gliotoxina y el producto natural cerulenina. Ferrari R. et al., Journal of Virology 73:1649-1654, 1999; Lohmann V. et al., Virology 249:108-118, 1998.

15 Los oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido complementarios a porciones de secuencia en la región 5' no codificante del VHC, se describen como inhibidores eficaces de la expresión del gen de VHC en la traducción *in vitro* y los sistemas de cultivo de células HcpG2 IICV-luciferasa. Alt M. et al., Hepatology 22:707-717, 1995. Un trabajo reciente ha demostrado que los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la NCR y los nucleótidos 371-388 situados en la región codificante del núcleo del ARN del VHC son dianas eficaces para la inhibición mediada por antisentido de la traducción vírica. Alt M. et al., Archives of Virology 142:589-599, 1997. La Patente de Estados Unidos n.º 6.001.990 de Wands et al. desvela oligonucleótidos para inhibir la replicación del VHC. La Publicación PCT n.º WO 99/29350 desvela composiciones y métodos de tratamiento para la infección por hepatitis C que comprenden la administración de oligonucleótidos antisentido que son complementarios e hibridables con el ARN del VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.922.857 de Han et al. desvela ácidos nucleicos que corresponden a la secuencia de la caja IV de homología de pestivirus para controlar la traducción del VHC. Los oligonucleótidos antisentido como agentes terapéuticos se han revisado recientemente (Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology 181:251-257, 1999).

20 Otros compuestos se han publicado como inhibidores de la traducción dependiente de IRES en el VHC. La Solicitud de Patente Japonesa JP-08268890 de Ikeda N et al.; la Solicitud de Patente Japonesa JP-10101591 de Kai, Y. et al. Las ribozimas resistentes a la nucleasa han sido dirigidas al IRES y recientemente se han notificado como inhibidores en un ensayo de placa de quimera de VHC-poliovirus. Maccjak D.J. et al., Hepatology 30 abstract 995, 1999. El uso de ribozimas para tratar el VHC también se desvela en la Patente de Estados Unidos n.º 6.043.077 de Barber et al. y en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.869.253 y 5.610.054 de Draper et al.

35 Otras patentes desvelan el uso de compuestos que potencian el sistema inmunitario para el tratamiento del VHC. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.001.799 de Chretien et al. desvela un método para tratar la hepatitis C en pacientes que no responden al tratamiento con interferón administrando una dosis potenciadora del sistema inmune de timosina o un fragmento de timosina. Las Patentes de Estados Unidos n.º 5.972.347 de Eder et al. y 5.969.109 de Bona et al. desvelan tratamientos basados en anticuerpos para tratar el VHC.

40 La Patente de Estados Unidos n.º 6.034.134 de Gold et al. desvela determinados agonistas de receptores de NMDA que tienen actividades inmunomoduladoras, antimalaria, anti-Borna virus y anti-Hepatitis C. Los agonistas de los receptores de NMDA divulgados pertenecen a una familia de 1-amino-alquilciclohexanos. La Patente de Estados Unidos n.º 6.030.960 de Morris-Natschke et al. desvela el uso de ciertos lípidos de alquilo para inhibir la producción de antígenos inducidos por la hepatitis, incluyendo los producidos por el virus VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier et al. desvela el uso de vitamina E y otros antioxidantes para tratar trastornos hepáticos incluyendo el VHC. La Patente de los Estados Unidos n.º 5.858.389 de Elsherbi et al. desvela el uso de escualeno para tratar la hepatitis C. La Patente de Estados Unidos n.º 5.849.800 de Smith et al desvela el uso de amantadina para el tratamiento de la Hepatitis C. La Patente de Estados Unidos n.º 5.846.964 de Ozeki et al. desvela el uso de ácidos biliares para tratar el VHC. La Patente de Estados Unidos n.º 5.491.135 de Blough et al. desvela el uso de ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico para tratar flavivirus tales como el VHC.

45 Otros compuestos propuestos para el tratamiento del VHC incluyen extractos vegetales (Patente de Estados Unidos n.º 5.837.257 de Tsai et al., Patente de Estados Unidos n.º 5.725.859 de Omer et al., y Patente de Estados Unidos n.º 6.056.961) piperidenos (Patente de Estados Unidos n.º 5.830.905 de Diana et al.), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos n.º 5.633.388 de Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos n.º 5.496.546 de Wang et al.), 2',3'-didesoxiinosina (Patente de Estados Unidos n.º 5.026.687 de Yarchoan et al.), bencimidazoles (Patente de Estados Unidos n.º 5.891.874 de Colacino et al.).

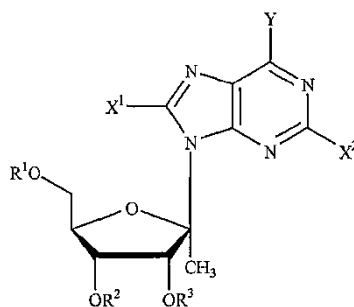
55 En vista del hecho de que el virus de la hepatitis C ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo y que tiene efectos trágicos sobre el paciente infectado, aún continúa existiendo una gran necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos eficaces para tratar la hepatitis C que tengan baja toxicidad para el hospedador.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto y una composición para su uso en un método para el tratamiento de un hospedador infectado con el virus de la hepatitis C.

Sumario de la invención

5 Los compuestos y composiciones para su uso en un método para el tratamiento de la infección por hepatitis C son como se definen en las reivindicaciones.

Como se desvela en la presente memoria, es un compuesto de Fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde:

10 R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H, fosfato (incluyendo mono, di o trifosfato y un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria;

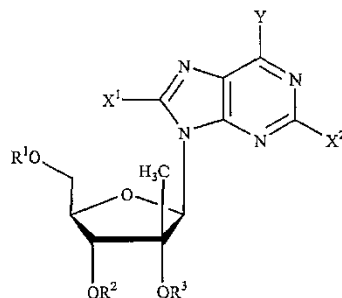
15 un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 , R^2 o R^3 es independientemente H o fosfato;

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR^4 , NR^4R^5 o SR^4 ;

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR^4 , NR^4NR^5 o SR^5 ; y

20 R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula II, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

25 en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol;

30 u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un

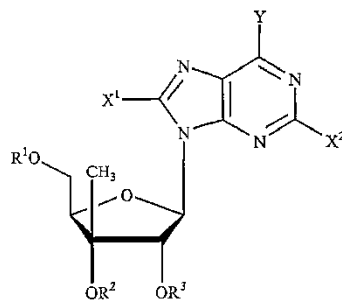
compuesto en donde R^1 , R^2 o R^3 es independientemente H o fosfato; y

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR^4 , NR^4R^5 o SR^4 ;

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR^4 , NR^4R^5 o SR^5 ; y

- 5 R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula III, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III)

10 en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 , R^2 o R^3 es independientemente H o fosfato; y

15

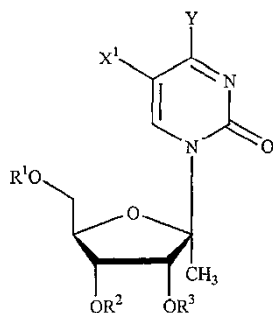
Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR^4 , NR^4R^5 o SR^4 ;

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR^4 , NR^4R^5 o SR^5 ; y

20

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula IV, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IV)

25

en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H, fosfato (incluyendo mono, di o trifosfato y un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria;

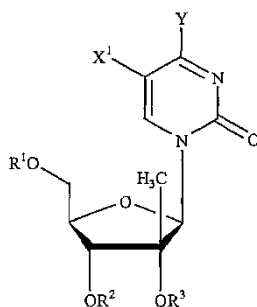
30

un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato;

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

- 5 X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ o SR⁵; y R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior) o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

- 10 Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula V, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



(V)

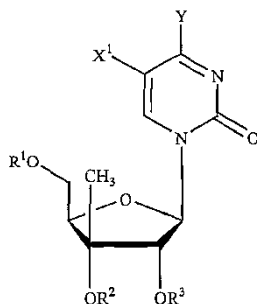
en donde:

- 15 R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato; y

- 20 Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ o SR⁵; y R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior) o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

- 25 Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula VI, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona:



(VI)

en donde:

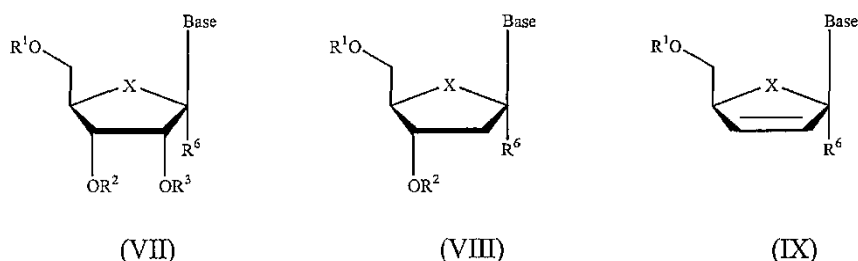
- 30 R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato; y

5 Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxilalquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ o SR⁵; y R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior) o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

10 Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto seleccionado de las Fórmulas VII, VIII y IX, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

La base es una base púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

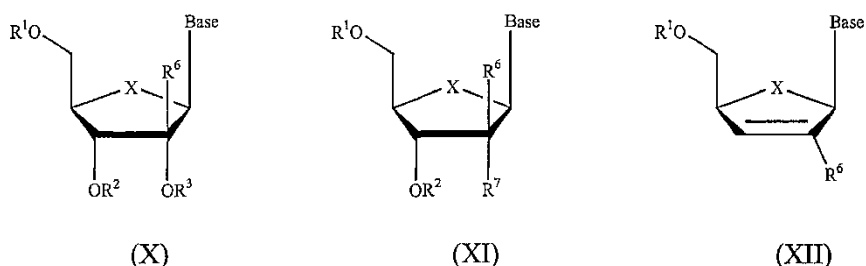
15 R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol;

20 u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, 2-Br-etilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), CF₃, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂; y

25 X es O, S, SO₂ o CH₂.

Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de las Fórmulas X, XI y XII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

30 La base es una base púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol;

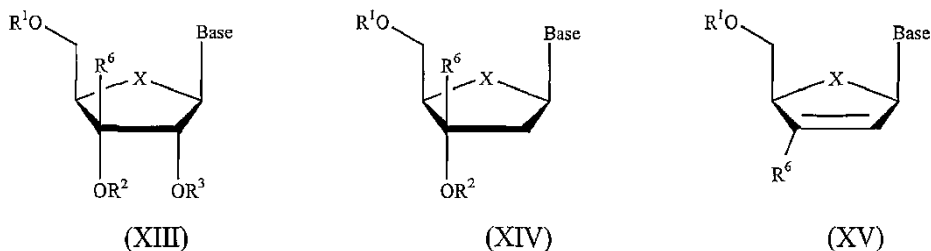
35 u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

5 R⁷ es hidrógeno, OR³, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto seleccionado de las Fórmulas XIII, XIV y XV, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

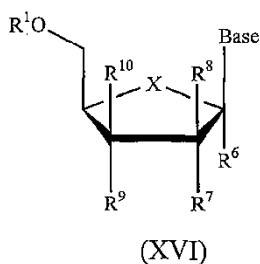
La base es una base púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

15 R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato;

20 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

25 Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula XVI, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

La base es una base púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

30 R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o

35 más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

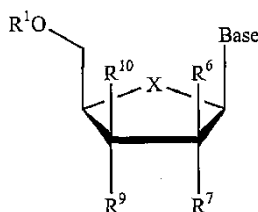
5 R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

R⁸ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, R⁷ y R¹⁰, R⁸ y R⁹ o R⁸ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi;

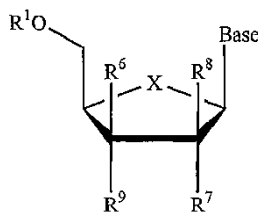
10 X es O, S, SO₂ o CH₂.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVII)

15 como se define en las reivindicaciones. Como también se desvela en la presente memoria es un compuesto de Fórmula XVIII, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVIII)

en donde:

La base es una base púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

20 R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo, (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R o R² es independientemente H o fosfato;

25 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alqueno), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

30 R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alqueno, alquino, Br-vinilo, O-alqueno, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

R⁸ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁸ y R⁹ pueden unirse para formar un enlace pi;

X es O, S, SO₂ o CH₂.

35 Los nucleósidos de esta invención pueden inhibir la actividad de la polimerasa del VHC. Los nucleósidos pueden explorarse con respecto a su capacidad para inhibir la actividad polimerasa del VHC *in vitro* de acuerdo con métodos

de exploración expuestos más particularmente en la presente memoria. Se puede determinar fácilmente el espectro de actividad evaluando el compuesto en los ensayos descritos en la presente memoria o con otro ensayo confirmatorio.

5 La eficacia del compuesto anti-VHC puede medirse de acuerdo con la concentración de compuesto necesaria para reducir el número de placa del virus *in vitro*, de acuerdo con los métodos expuestos más particularmente en la presente memoria, en un 50 % (es decir los compuestos de CE₅₀). En realizaciones preferidas, el compuesto presenta una CE₅₀ menor de 25, 15, 10, 5 o 1 micromolar.

10 En otra realización, el compuesto activo puede administrarse en combinación o alternancia con otro agente anti-VHC. En la terapia de combinación, se administra conjuntamente una dosificación eficaz de dos o más agentes mientras que durante la terapia de alternancia se administra en serie una dosis eficaz de cada agente. Las dosificaciones dependerán de la absorción, inactivación y tasas de excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por el experto en la materia. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. También debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

15 Los ejemplos no limitantes de agentes antivíricos que pueden usarse en combinación con los compuestos desvelados en la presente memoria incluyen:

20 (1) un interferón y/o ribavirina (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.* 34:487-494, 2000); Berenguer, M. et al. *Antivir. Ther.* 3(Supl. 3):125-136, 1998);

25 (2) Inhibidores de la proteasa NS3 basados en sustrato (Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 10:259-273, 1999; Attwood *et al.*, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, Solicitud de Patente Alemana DE 19914474; Tung *et al.* *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 proteases*, PCT WO 98/17679), que incluyen las alfacetoamidas e hidrazinourreas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como un ácido borónico o fosfonato. Llinas-Brunet et al. *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, documento PCT WO 99/07734.

30 (3) Inhibidores no basados en sustrato, tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647, 1997; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 9:186, 1998), que incluyen RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el segundo procesando un grupo *para*-fenoxifenilo;

(4) Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research* 32:9-18, 1996), especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoilo condensado sustituido con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193;

35 (5) Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al. *J. EBS Letters* 421:217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry* 247:242-246, 1997;

40 (6) Una fenantrenoquinona que posee actividad contra la proteasa del VHC en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía asilada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp, Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996), y Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad por centelleo (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952);

(7) Inhibidores de NS3 selectivos basados en la macromolécula eglina c, aislada de sanguijuela (Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997);

45 (8) Inhibidores de helicasa del VHC (Diana G.D. *et al.*, *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, Patente de Estados Unidos n.º 5.633.358; Diana G.D. *et al.*, *Piperidine derivatives, pharmaceutical composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, documento PCT WO 97/36554);

(9) Inhibidores de polimerasa del VHC, tales como análogos de nucleótidos, gliotoxina (Ferrari R. et al. *Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999) y el producto natural cerulenina (Lohmann V. et al., *Virology* 249:108-118, 1998);

50 (10) Oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios a fragmentos de secuencia en la región 5' no codificante (NCR) del VHC (Alt M. et al., *Hepatology* 22:707-717, 1995), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y los nucleótidos 371-388 situados en la región codificante del núcleo del ARN de IICV (Alt M. et al., *Archives of Virology* 142:589-599, 1997; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology* 181:251-257, 1999);

(11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N *et al.*, *Agent for the prevention and treatment of*

hepatitis C, Solicitud de Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y. *et al. Prevention and treatment of viral diseases*, Solicitud de Patente Japonesa JP-10101591);

(12) Ribozimas resistentes a Nucleasas (Maccjak D.J. *et al.*, *Hepatology* 30 abstract 995, 1999); y

5 (13) Otros compuestos heterogéneos que incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (Patente de Estados Unidos n.º 6.034.134 de Gold *et al.*), lípidos de alquilo (Patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier *et al.*), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier *et al.*), escualeno, amantadina, ácidos biliares (Patente de Estados Unidos n.º 5.846.964 de Ozeki *et al.*), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico (Patente de Estados Unidos n.º 5.830.905 de Diana *et al.*), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos n.º 5.633.388 de Diana *et al.*), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos n.º 5.496.546 de Wang *et al.*), 2',3'-didesoxiinosina (Patente de Estados Unidos n.º 5.026.687 de Yarchoan *et al.*), y bencimidazoles (Patente de Estados Unidos n.º 5.891.874 de Colacino *et al.*).

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** proporciona la estructura de diversos ejemplos de nucleósidos de la presente invención, así como desvela otros nucleósidos conocidos, FIAU y ribavirina, que se usan como ejemplos comparativos en el texto.

15 La **Figura 2** es un gráfico lineal de la farmacocinética (concentraciones en plasma) de P-D-2'-CH₃-riboG administrado a seis monos en función del tiempo después de la administración.

La **Figura 3a** y **3b** son gráficos lineales de la farmacocinética (concentraciones plasmáticas) de P-D-2'-CH₃-riboG administrado a monos cinomolgos por vía tanto intravenosa (**3a**) como oral (**3b**) en función del tiempo después de la administración.

20 Descripción detallada de la invención

La invención, tal como se desvela en la presente memoria es un compuesto y una composición como se define en las reivindicaciones o una sale farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de la infección por hepatitis C en un hospedador. Los compuestos de esta invención poseen actividad antiviral (es decir, anti-VHC) o se metabolizan a un compuesto que presenta dicha actividad.

En resumen, la presente invención incluye las siguientes características:

- (a) nucleósidos como se definen en las reivindicaciones y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en un método para el tratamiento de una infección por VHC, especialmente en individuos diagnosticados como infectados por el VHC o que están en riesgo de infectarse con el VHC;
- 30 (b) uso de estos nucleósidos como se define en las reivindicaciones y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VHC;
- (c) formulaciones farmacéuticas que comprenden los nucleósidos como se definen en las reivindicaciones o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;
- 35 (d) nucleósidos como se definen en las reivindicaciones, sustancialmente en ausencia de enantiómeros del nucleósido descrito, o sustancialmente aislados de otras entidades químicas.

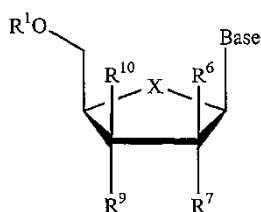
También se desvelan en la presente memoria:

procesos para la preparación de β -D- y β -L-nucleósidos, como se describen con más detalle a continuación; y

40 procesos para la preparación de β -D- y β -L-nucleósidos sustancialmente en ausencia de enantiómeros del nucleósido descrito o sustancialmente aislados de otras entidades químicas.

I. Compuesto Activo, y Sales Fisiológicamente Aceptables del mismo

La invención proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(XVII)

como se define en las reivindicaciones.

También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

La base es una base púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

- 5 R¹ es H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato;
- 10 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenoilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;
- 15 R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenoilo), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;
- R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;
- 20 como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁷ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi; y X es O, S, SO₂ o CH₂.

También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenoilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, O-alquenoilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenoilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado);

5 acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O.

15 También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

25 También se desvela un compuesto de, Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O.

35 También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O.

45 También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* puede proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O.

60 También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

5

También se desvela un compuesto de Fórmula XVII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que: (1) La base es una base púrica o pirimidínica como se definen en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo; (4) R⁷ y R⁹ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

10 En subrealizaciones preferidas, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII o su sal farmacéuticamente aceptable en el que:

(1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

15

(1) La base es guanina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

(1) La base es citosina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

(1) La base es timina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

20

(1) La base es uracilo; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

(1) La base es adenina; (2) R¹ es fosfato; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

25

(1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es etilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

(1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es propilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

(1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es butilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O;

30

* (1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es S;

(1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es SO₂; o

35

* (1) La base es adenina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es CH₂.

* = incluido como referencia

Los nucleósidos de esta invención pueden inhibir la actividad de la polimerasa del VHC. Los nucleósidos pueden explorarse con respecto a su capacidad para inhibir la actividad polimerasa del VHC *in vitro* de acuerdo con métodos de exploración expuestos más particularmente en la presente memoria. Se puede determinar fácilmente el espectro de actividad evaluando el compuesto en los ensayos descritos en la presente memoria o con otro ensayo confirmatorio.

40

La eficacia del compuesto anti-VHC puede medirse de acuerdo con la concentración de compuesto necesaria para reducir el número de placa del virus *in vitro*, de acuerdo con los métodos expuestos más particularmente en la presente memoria, en un 50 % (es decir los compuestos de CE₅₀). En realizaciones preferidas el compuesto presenta una CE₅₀ de menos de 15 o 10 micromolar, cuando se mide de acuerdo con el ensayo de polimerasa descrito en Ferrari et al., *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii et al., *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann et al., *Jnl. of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999; o Yamashita et al., *Jnl. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998.

45

El compuesto activo puede administrarse como cualquier sal o profármaco que después de administrar al receptor sea capaz de proporcionar directa o indirectamente el precursor, o que muestra actividad en sí mismo. Son ejemplos no limitantes las sales farmacéuticamente aceptables (denominadas como alternativa "sales fisiológicamente aceptables"), y un compuesto que se ha alquilado o acilado en la posición 5' o en la base de purina o pirimidina (un

50

tipo de "profármaco farmacéuticamente aceptable"). Adicionalmente, las modificaciones pueden afectar a la actividad biológica del compuesto, aumentando en algunos casos la actividad sobre el precursor. Esto puede evaluarse fácilmente preparando la sal o el profármaco y ensayando su actividad antivírica de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria u otros métodos conocidos por los expertos en la materia.

5 II. Definiciones

10 El término alquilo, según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, de típicamente C₁ a C₁₀, e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término

15 El término alquilo inferior, según se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo saturado de C₁ a C₄ lineal, ramificado, o se fuera adecuado, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), incluyendo formas sustituidas y sin sustituir. A menos que se indique específicamente en la presente solicitud, cuando alquilo es un resto adecuado, se prefiere alquilo inferior. De forma similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, se prefiere alquilo o alquilo inferior sin sustituir.

20 El término alquilamino o arilamino se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

25 El término "protegido" como se usa en la presente memoria y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir su reacción adicional o para otros propósitos. Se conoce una amplia diversidad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno por los expertos en la materia de síntesis orgánica.

30 El término arilo, según se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo, y preferentemente a fenilo. El término incluye restos sustituidos y sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger como protegidos según sea necesario, como se sabe por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

El término alcarilo o alquilarilo se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. El término aralquilo o arilalquilo se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término halo, según se usa en la presente memoria, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

35 El término base de purina o pirimidina incluye pero no se limita a, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en donde acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-tioalquil purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-hidroxialquil purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolpirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero sin limitación, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos

40 funcionales oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia, e incluyen grupos trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo, alquilo, y grupos acilo, tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo.

50 El término acilo se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que el resto no carbonilo del grupo éster se selecciona de alquilo lineal, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxialquilo incluyendo metoximetilo, aralquilo incluyendo bencilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo, arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres sulfonato, tales como alquil o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, aralquilsililo (por ejemplo dimetil-*t*-butilsililo) o difenilmetsililo. Los grupos arilo en los ésteres incluyen de forma óptima un grupo fenilo. La expresión "acilo inferior" se refiere a un grupo arilo en donde el resto distinto de carbonilo es un alquilo inferior.

55

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos un 85 o 90 % en peso, preferentemente de un 95 % a

un 98 % en peso e incluso más preferentemente de un 99 % a un 100 % en peso, del enantiómero designado de ese nucleósido. En una realización preferida, en los métodos y compuestos de la presente invención, los compuestos están sustancialmente libres de enantiómeros.

5 De forma similar, el término "aislado" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos un 85 o 90 % en peso, preferentemente de un 95 % a un 98 % en peso, e incluso más preferentemente de un 99 % a un 100 % en peso, del nucleósido, comprendiendo el resto otras especies químicas o enantiómeros.

10 El término "independientemente" se usa en la presente memoria para indicar que la variable que se aplica independientemente varía independientemente de aplicación en aplicación. Por lo tanto, en un compuesto, tal como R"XYR", en donde R" es "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno o un R" puede ser carbono y el otro R" nitrógeno.

15 El término hospedador, como se usa en la presente memoria, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en donde el virus puede replicarse, incluyendo líneas celulares y animales, y preferentemente un ser humano. Como alternativa, el hospedador puede llevar una parte del genoma vírico de la hepatitis C, cuya replicación o función puede alterarse mediante los compuestos de la presente invención. El término hospedador se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con la totalidad o parte del genoma del VHC y animales, en particular, primates (incluyendo chimpancés) y seres humanos. En la mayoría de las aplicaciones en animales de la presente invención, el hospedador es un paciente humano. Sin embargo, en determinadas indicaciones, se prevén claramente aplicaciones veterinarias en la presente invención (tales como en chimpancés).

20 La expresión "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto nucleosídico que, después de la administración a un paciente, proporciona el compuesto nucleosídico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos, tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, entre
25 numerosos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, hidroliza u oxida, en el hospedador para formar el compuesto de la presente invención. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshdroxilarse, hidrolizarse, deshdrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, forforilarse, desfosforilarse para producir el
30 compuesto activo. Los compuestos de la presente invención poseen actividad antivírica contra el VHC o se metabolizan en un compuesto que presenta dicha actividad.

III. Sales nucleotídicas o formulaciones de profármaco

35 En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la administración del compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable puede ser adecuada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos, que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo, sales de sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado facilitando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

45 Cualquiera de los nucleósidos descritos en la presente memoria puede administrarse como un profármaco nucleotídico para aumentar la actividad, biodisponibilidad, estabilidad o de otra manera alterar las propiedades del nucleósido. Se conocen diversos ligandos farmacológicos de nucleótidos. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila del mono, di o trifosfato del nucleósido aumentará la actividad del nucleótido. Los Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más hidrógenos en el resto fosfato son alquilo, arilo,
50 esteroides, carbohidratos, incluyendo azúcares, 1,2-diacilglicerol y alcoholes. Muchos se describen en R. Jones y N. Bischofberger, Antiviral Research, 27 (1995) 1-17. Cualquiera de estos puede usarse en combinación con los nucleósidos desvelados para conseguir el efecto deseado.

También puede proporcionarse un nucleósido activo como un lípido de 5'-fosfoéter o un lípido de éter 5', como se desvela en las siguientes referencias: Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., y C.
55 Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious VIH-1 production and induce defective virus formation." AIDS Res. Hum. Retro Viruses. 6:491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surlis, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi y E.J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-VIH activity". J. Med.

Chem. 34:1408.1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk y H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine." *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:2025.2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch y D.D. Richman, 1990. Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." *J. Biol. Chem.* 265:61127.

Ejemplos no limitativos de patentes de Estados Unidos que desvelan sustituyentes lipófilos adecuados que pueden incorporarse covalentemente en el nucleósido, preferentemente en la posición 5'-OH del nucleósido o preparaciones lipófilas, incluyen las Patentes de Estados Unidos 5.149.794 (22 de sep. de 1992, Yatvin et al.); 5.194.654 (16 de mar. de 1993, Hostetler et al., 5.223.263 (29 de junio, 1993, Hostetler et al.); 5.256.641 (26 de oct. de 1993, Yatvin et al.); 5.411.947 (2 de mayo de 1995, Hostetler et al.); 5.463.092 (31 de oct. de 1995, Hostetler et al.); 5.543.389 (6 de ago. de 1996, Yatvin et al.); 5.543.390 (6 de ago. de 1996, Yatvin et al.); 5.543.391 (6 de ago. de 1996, Yatvin et al.); y 5.554.728 (10 de sep. de 1996; Basava et al.). Las solicitudes de patentes extranjeras que desvelan sustituyentes lipófilos que se pueden unir a los nucleósidos de la presente invención, o preparaciones lipófilas, incluyen los documentos WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4 y WO 91/19721.

IV. Terapia de combinación y de alternancia

Se ha reconocido que las variantes del VHC resistentes a fármacos pueden surgir después de tratamiento prolongado con un agente antivírico. La resistencia a fármacos se produce más típicamente por mutación de un gen que codifica una enzima usada en la replicación vírica. La eficacia de un fármaco contra infección de VHC puede prolongarse, aumentarse o restablecerse administrando el compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizá un tercer, compuesto antivírico que induce una mutación diferente de la causada por el fármaco principal. Como alternativa, la farmacocinética, biodistribución u otro parámetro del fármaco puede alterarse mediante dicha terapia de combinación o de alternancia. En general, la terapia de combinación se prefiere típicamente sobre la terapia de alternancia porque ésta induce estreses simultáneos múltiples sobre el virus.

Los ejemplos no limitantes de agentes antivíricos que pueden usarse en combinación con los compuestos desvelados en la presente memoria incluyen:

- (1) un interferón y/o ribavirina (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.* 34:487-494, 2000); Berenguer, M. et al. *Antivir. Ther.* 3(Supl. 3):125-136, 1998);
- (2) Inhibidores de la proteasa NS3 basados en sustrato (Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 10:259-273, 1999; Attwood *et al.*, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, Solicitud de Patente alemana DE 19914474; Tung *et al.* *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 proteases*, PCT WO 98/17679), que incluyen las alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como un ácido borónico o fosfonato. Llinas-Brunet et al. *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, documento PCT WO 99/07734.
- (3) Inhibidores no basados en sustrato, tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647, 1997; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 9:186, 1998), que incluyen RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el segundo procesando un grupo *para*-fenoxifenilo;
- (4) Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research* 32:9-18, 1996), especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoilo condensado sustituido con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193;
- (5) Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al. *J. EBS Letters* 421:217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry* 247:242-246, 1997;
- (6) Una fenantrenoquinona que posee actividad contra la proteasa del VHC en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía asilada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp, Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996), y Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad por centelleo (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952);
- (7) Inhibidores de NS3 selectivos basados en la macromolécula eglina c, aislada de sanguijuela (Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997);
- (8) Inhibidores de helicasa del VHC (Diana G.D. *et al.*, *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, Patente de Estados Unidos n.º 5.633.358; Diana G.D. *et al.*, *Piperidine derivatives, pharmaceutical composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, documento PCT WO 97/36554);

(9) Inhibidores de polimerasa del VHC, tales como análogos de nucleótidos, gliotoxina (Ferrari R. et al. *Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999) y el producto natural cerulenina (Lohmann V. et al., *Virology* 249:108-118, 1998);

5 (10) Oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios a los estiramientos de secuencia en la región 5' no codificante (NCR) del VHC (Alt M. et al., *Hepatology* 22:707-717, 1995), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y los nucleótidos 371-388 situados en la región codificante del núcleo del ARN de IICV (Alt M. et al., *Archives of Virology* 142:589-599, 1997; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology* 181:251-257, 1999);

10 (11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N et al., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Solicitud de Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y. et al. *Prevention and treatment of viral diseases*, Solicitud de Patente Japonesa JP-10101591);

(12) Ribozimas resistentes a nucleasas. (Maccjak D.J. et al., *Hepatology* 30 abstract 995, 1999); y

15 (13) Otros compuestos heterogéneos que incluyen 1-amino-alkilciclohexanos (Patente de Estados Unidos n.º 6.034.134 de Gold et al.), lípidos de alquilo (Patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier et al.), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de Estados Unidos n.º 5.922.757 de Chojkier et al.), escualeno, amantadina, ácidos biliares (Patente de Estados Unidos n.º 5.846.964 de Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico (Patente de Estados Unidos n.º 5.830.905 de Diana et al.), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos n.º 5.633.388 de Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos n.º 5.496.546 de Wang et al.), 2',3'-didesoxiinosina (Patente de Estados Unidos n.º 5.026.687 de Yarchoan et al.) y bencimidazoles (Patente de Estados Unidos n.º 5.891.874 de Colacino et al.).

20 V. Composiciones farmacéuticas

Los hospedadores, incluyendo seres humanos, infectados con el VHC, o con un fragmento génico del mismo, pueden tratarse administrando al paciente una cantidad eficaz del compuesto activo o un profármaco o sal del mismo farmacéuticamente aceptable en presencia de un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica en forma líquida o sólida.

Una dosis preferida del compuesto para el VHC estará en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, preferentemente de 1 a 20 mg/kg, de peso corporal por día, más generalmente de 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. El intervalo de dosificación de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del nucleósido parental a administrar. Si la sal o el profármaco presentan actividad por sí mismos, la dosificación eficaz puede calcularse como se ha indicado anteriormente usando el peso de la sal o profármaco o mediante otros medios conocido por un experto en la materia.

35 El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, incluyendo, pero sin limitación, una que contenga de 7 a 3000 mg, preferentemente de 70 a 1400 mg del principio activo por forma de dosificación unitaria. Una dosificación oral de 50-1000 mg es normalmente conveniente.

Idealmente el principio activo debe administrarse para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,2 a 70 μM , preferentemente de aproximadamente 1,0 a 10 μM . Esto puede conseguirse, por ejemplo, por inyección intravenosa de una solución del 0,1 al 5 % del principio activo, opcionalmente en solución salina o administrarse en forma de un bolo del principio activo.

40 La concentración del compuesto activo en la composición farmacológica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de concentración expuestos en la presente memoria son solo ejemplares y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. El principio activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en una serie de pequeñas dosis para su administración a diversos intervalos de tiempo.

50 Un modo de administración preferido del compuesto activo es la vía oral. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un transportador comestible. Estas pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas. Pueden incluirse agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición.

55 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas para chupar y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa, un agente disgregante, tal como ácido algínico,

Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio o Sterotes; un emoliente, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un transportador líquido, tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener otros materiales diferentes que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcares, goma laca u otros agentes entéricos.

El compuesto puede administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromatizantes.

El compuesto o un profármaco o sales del mismo farmacéuticamente aceptables también pueden mezclarse con otros materiales activos que no impiden la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios u otros compuestos antivíricos, incluyendo otros compuestos de nucleósido. Las soluciones o suspensiones usadas para administración parenteral, intradérmica, subcutánea o aplicación tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de multidosis hechos de vidrio o plástico.

Si se administra por vía intravenosa, los transportadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización preferida, los compuestos activos se preparan con transportadores que protegerán al compuesto contra la rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. También pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Para los expertos en la materia serán obvios métodos para la preparación de dichas formulaciones. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente a través de Alza Corporation.

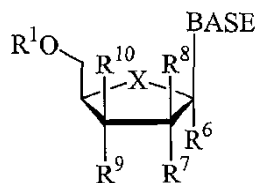
También se prefieren suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos víricos) como transportadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas disolviendo uno o más lípidos adecuados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina y colesterol) en un disolvente orgánico que después se evapora, dejando detrás una fina película de lípido seco sobre la superficie del envase. Después, se introduce en el envase una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados monofosfato, difosfato y/o trifosfato. Posteriormente, se agita manualmente el envase para que el material lipídico se libere de los lados del envase y disperse los agregados lipídicos, formando de este modo la suspensión liposomal.

VI. Procesos para la preparación de compuestos activos

Los nucleósidos de la presente divulgación pueden sintetizarse por cualquier medio conocido en la técnica. En particular, la síntesis de los nucleósidos descritos se puede conseguir alquilando el azúcar modificado adecuadamente, seguido por glucosilación o glucosilación seguida por alquilación del nucleósido. Las siguientes realizaciones no limitantes ilustran alguna metodología general para obtener los nucleósidos de la presente divulgación.

A. Síntesis general de 1'-C-nucleósido ramificado (como referencia)

1'-C-ribonucleósidos ramificados de la siguiente estructura:



en donde BASE es una base de púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

R⁸ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;
 como alternativa, R⁷ y R⁹, R⁷ y R¹⁰, R⁸ y R⁹ o R⁸ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi;

5 R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

10 R⁶ es un alquilo, cloro-, bromo-, flúor- o yodo-alquilo (es decir, CF₃), alquenilo o alquinilo (es decir, alilo); y
 X es O, S, SO₂ o CH₂

pueden prepararse por uno de los siguientes métodos generales.

1) Modificación a partir de lactona

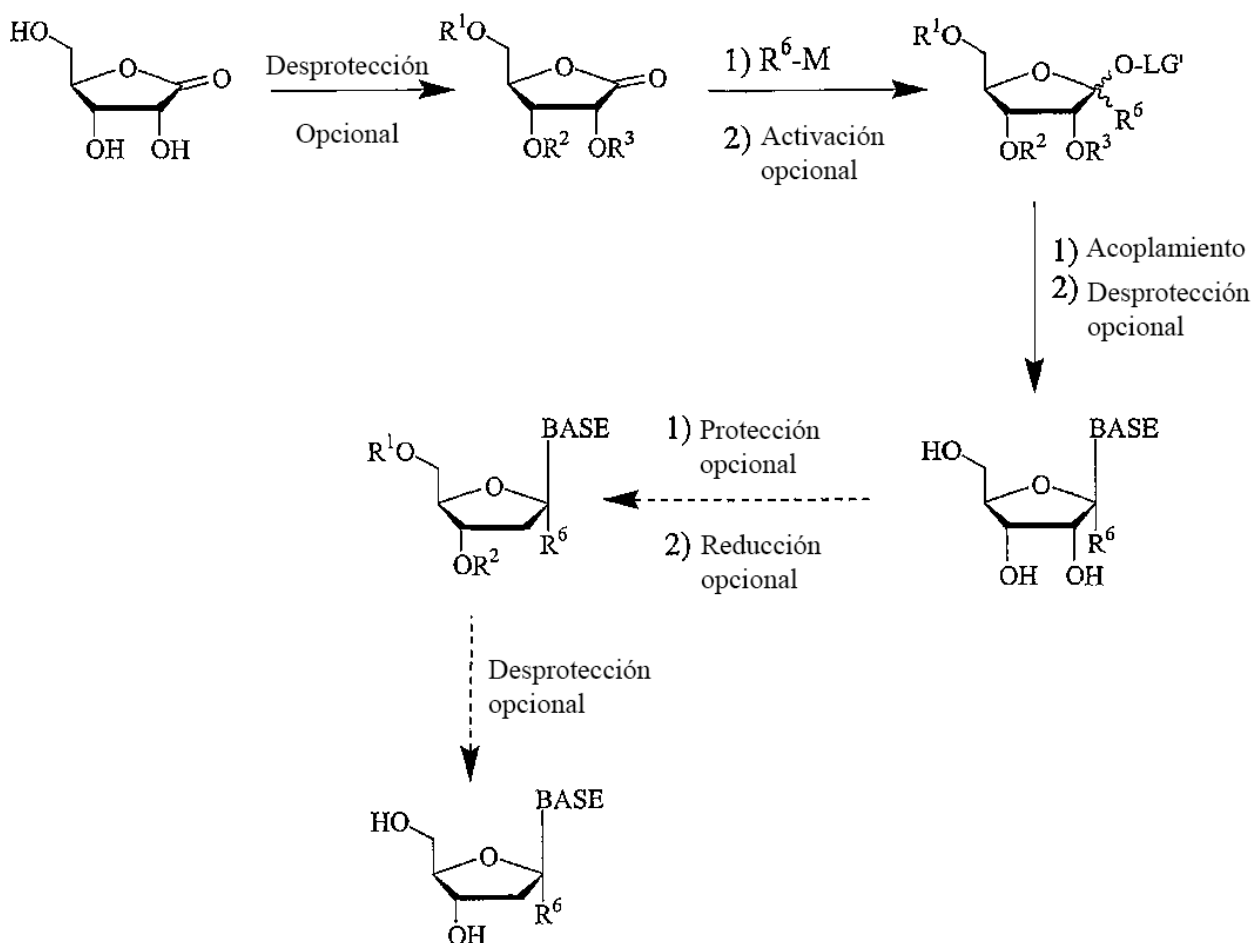
15 El material de partida clave para este proceso es una lactona adecuadamente sustituida. La lactona puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos, incluyendo técnicas de epimerización, sustitución y ciclación convencionales. La lactona pueden protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado, preferentemente con un grupo acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991. Después, la lactona protegida puede acoplarse con un agente de acoplamiento adecuado, tal como un nucleófilo de carbono organometálico, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, litio dialquilocobre o R⁶-SiMe₃ en TBAF con el disolvente no prótico adecuado a una temperatura adecuada, para dar el azúcar 1'-alquilado.

20 Después, el azúcar opcionalmente activado puede acoplarse con BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada.

25 Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

30 En un aspecto particular de la divulgación, se desea el 1'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el **Esquema 1**. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 1



2. Método alternativo para la preparación de 1'-nucleósidos ramificados

El material de partida clave para este proceso es una hexosa adecuadamente sustituida. La hexosa puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos incluyendo epimerización convencional, tal como técnicas de tratamiento alcalino, sustitución y acoplamiento. La hexosa puede protegerse selectivamente para dar la hexa-furanosa adecuada, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994.

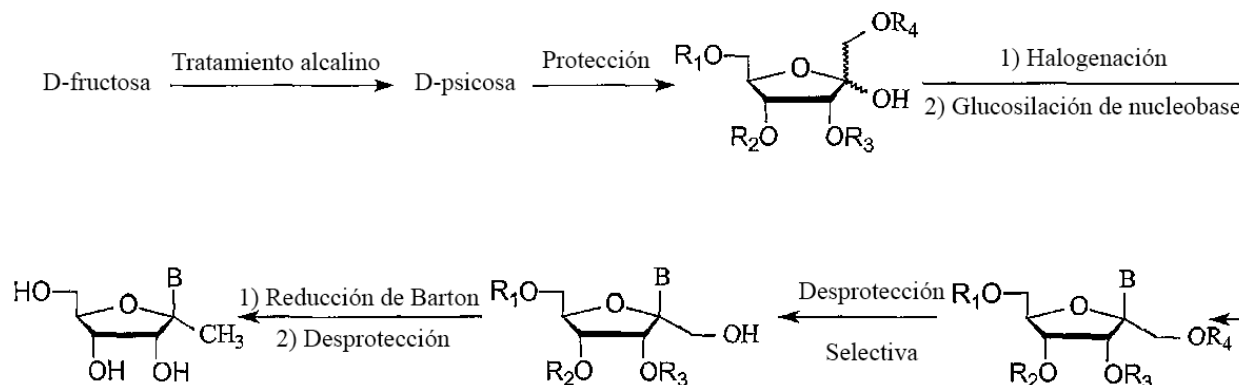
El 1'-hidroxilo puede activarse opcionalmente a un grupo saliente adecuado, tal como un grupo acilo o un cloro, bromo, flúor, yodo mediante acilación o halogenación, respectivamente. Después, el azúcar opcionalmente activado puede acoplarse con BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Como alternativa, puede acoplarse un halo-azúcar a una base sililada con la presencia de trimetilsililtriflato.

El 1'-CH₂-OH, si está protegido, puede desprotegerse selectivamente por métodos bien conocidos en la técnica. El hidroxilo primario resultante puede funcionalizarse para producir diversos C-nucleósidos ramificados. Por ejemplo, el hidroxilo primario puede reducirse para dar el metilo, usando un agente reductor adecuado. Como alternativa, el hidroxilo puede activarse antes de la reducción para facilitar la reacción; es decir, mediante la reducción de Barton. En un aspecto alternativo de la divulgación, el hidroxilo primario puede oxidarse al aldehído, después acoplarse con un nucleófilo de carbono, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, dialquilcobre de litio o R⁶-SiMe₃ en TBAF con el disolvente aprótico adecuado a una temperatura elevada.

En un aspecto particular de la divulgación, se desea el 1'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 2. Como alternativa, se desea desoxirribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente,

el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

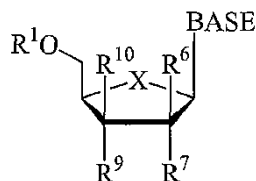
Esquema 2



Además, pueden prepararse los enantiómeros L de los compuestos siguiendo los mismos métodos generales (1 o 2), comenzando con el correspondiente L-azúcar o L-enantiómero de nucleósido como material de partida.

5 **B. Síntesis general de 2'-C-nucleósidos ramificados**

2'-C-ribonucleósidos ramificados de la siguiente estructura:



en donde BASE es una base de púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

10 R^7 y R^9 son independientemente hidrógeno, OR^2 , hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, $-C(O)O$ (alquilo), $-C(O)O$ (alquilo inferior), $-O$ (acilo), $-O$ (acilo inferior), $-O$ (alquilo), $-O$ (alquilo inferior), $-O$ (alquenilo), cloro, bromo, yodo, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (alquilo inferior), $-NH$ (acilo), $-N$ (alquilo inferior) $_2$, $-N$ (acilo) $_2$;

R^{10} es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

15 como alternativa, R^7 y R^9 , o R^7 y R^{10} pueden unirse para formar un enlace pi;

R^1 y R^2 son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 o R^2 es independientemente H o fosfato;

R^6 es un alquilo, cloro-, bromo-, flúor-, yodo-alquilo (es decir, CF_3), alquenilo o alquinilo (es decir, alilo); y

X es O, S, SO_2 o CH_2

25 pueden prepararse por uno de los siguientes métodos generales.

1. *Glicosilación de la nucleobase con un azúcar adecuadamente modificado*

El material de partida clave para este proceso es un azúcar adecuadamente sustituido con un 2'-OH y 2'-H, con el grupo saliente adecuado (LG), por ejemplo un grupo acilo o un cloro, bromo, flúor o yodo. El azúcar puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos, incluyendo técnicas de epimerización, sustitución, oxidación y reducción convencionales. Después, el azúcar sustituido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 2'-azúcar modificado. Los posibles agentes de oxidación son reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de

Collins (óxido de dipiridina Cr(VI), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO_2 , tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado sobre un polímero, Cl_2 -piridina, H_2O_2 -molibdato de amonio, $NaBrO_2$ -CAN, $NaOCl$ en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (*t*-butóxido de aluminio con otra cetona) y *N*-bromosuccinimida.

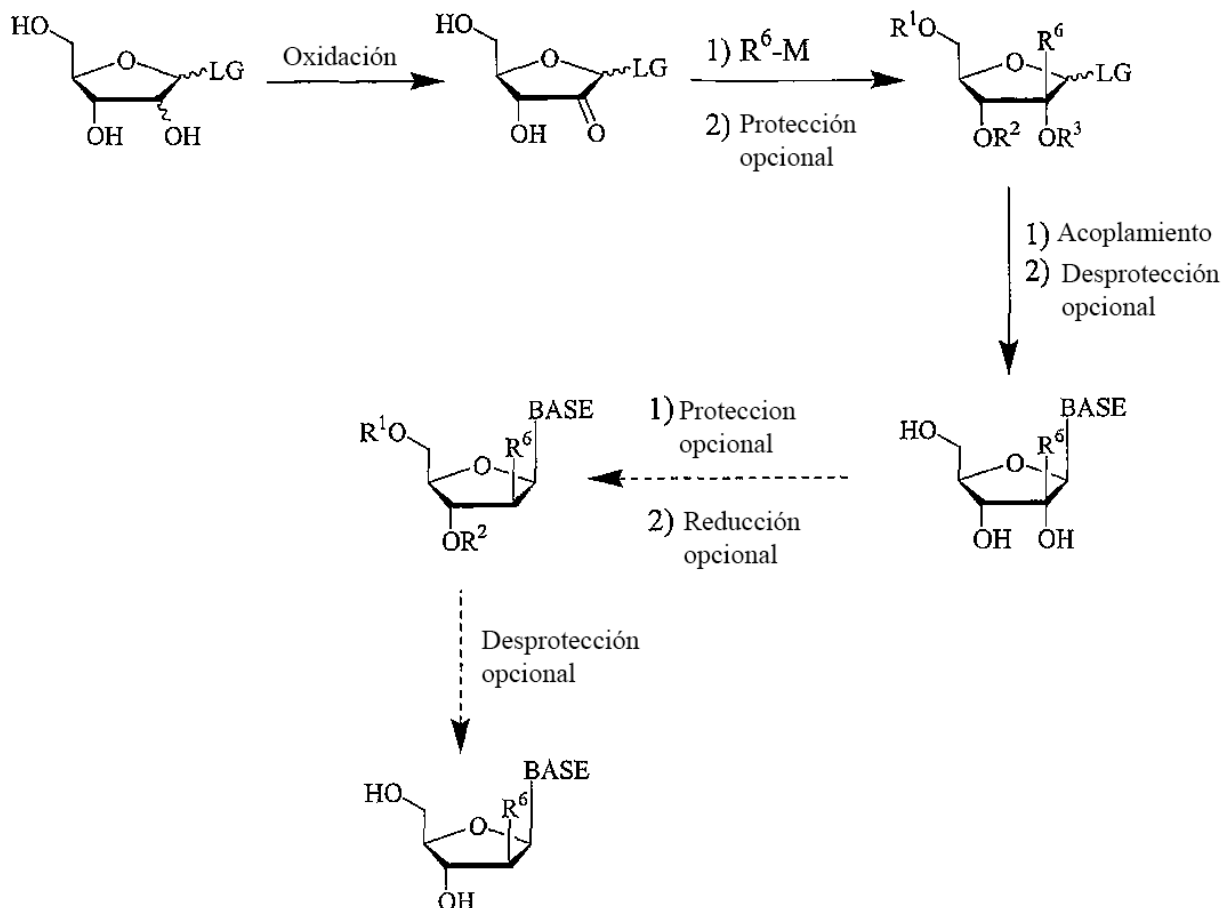
Después el acoplamiento de un nucleófilo de carbono organometálico, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, dialquilcobre de litio o R^6 -SiMe₃ en TBAF con la cetona con el disolvente no prótico apropiado a una temperatura adecuada, produce el azúcar 2'-alquilado. El azúcar alquilado puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado, preferentemente con un grupo acilo o siliilo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Después, el azúcar opcionalmente protegido puede acoplarse con la BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base siliilada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Como alternativa, puede acoplarse un halo-azúcar a una base siliilada con la presencia de trimetilsililtriflato.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 2'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el **Esquema 3**. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 3



2. Modificación de un nucleósido reformado

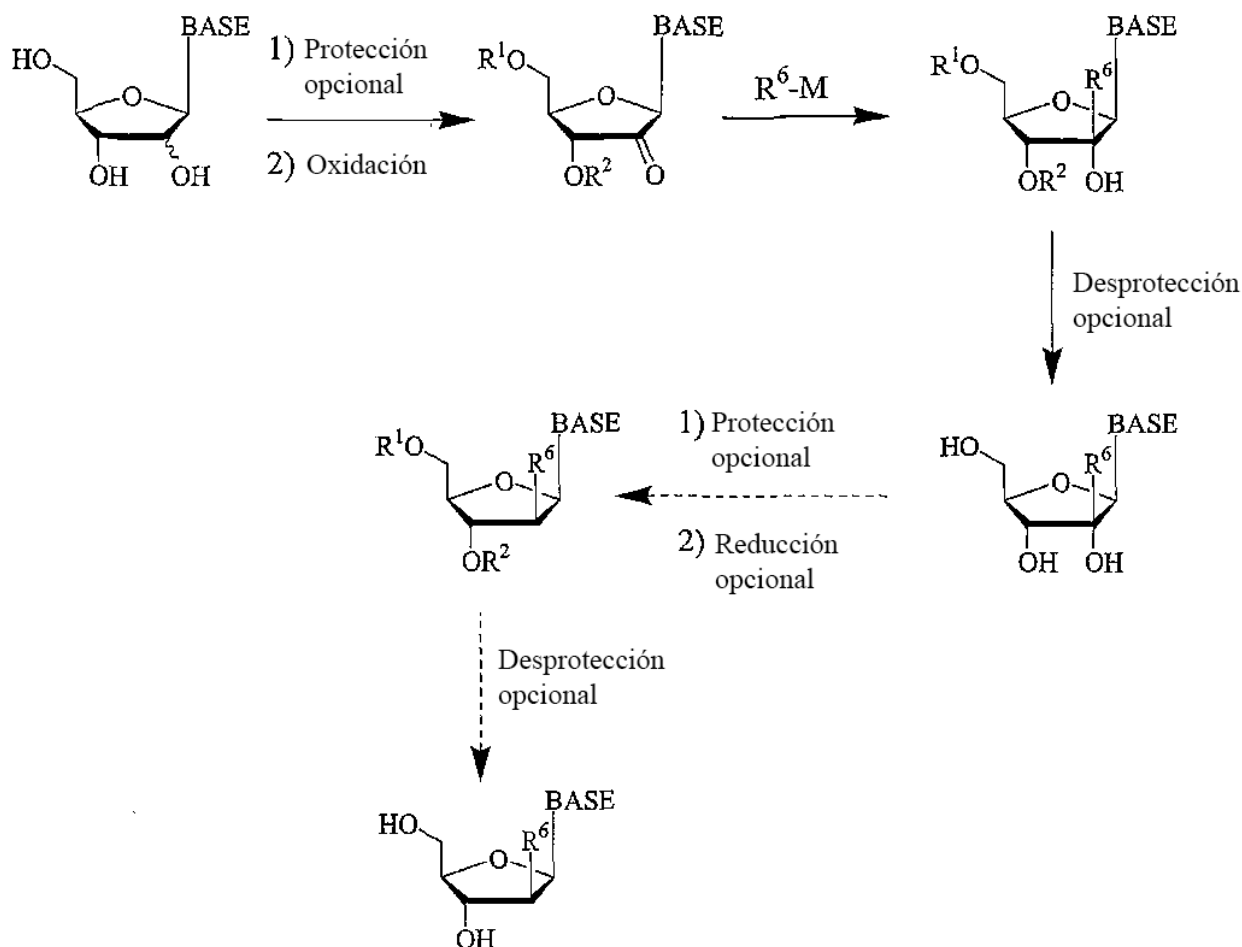
El material de partida clave para este proceso es un nucleósido adecuadamente sustituido con un 2'-OH y 2'-H. El nucleósido puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medio conocidos incluyendo técnicas de acoplamiento convencionales. El nucleósido puede protegerse opcionalmente con grupos protectores adecuados, preferentemente con grupos acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Después, el nucleósido adecuadamente protegido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 2'-azúcar modificado. Los posibles agentes de oxidación son el reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO₂, tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado en un polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amonio, NaBrO₂-CAN, NaOCl en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (*t*-butóxido de aluminio con otra cetona) y *N*-bromosuccinimida.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 2'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el **Esquema 4**. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 4

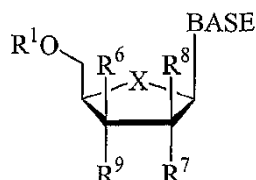


En otra realización, se desean los L-enantiómeros. Los L-enantiómeros de los compuestos pueden prepararse siguiendo los mismos métodos generales anteriores, comenzando con el correspondiente enantiómero L de L azúcar

o nucleósido como material de partida.

C. Síntesis general de 3'-C-nucleósidos ramificados (como referencia)

3'-C-ribonucleósidos ramificados de la siguiente estructura:



5

en donde BASE es una base de púrica o pirimidínica como se define en la presente memoria;

10 R^7 y R^9 son independientemente hidrógeno, OR^2 , hidroxilo, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alqueno, alquino, Br-vinilo, $-C(O)O$ (alquilo), $-C(O)O$ (alquilo inferior), $-O$ (acilo), $-O$ (acilo inferior), $-O$ (alquilo), $-O$ (alquilo inferior), $-O$ (alqueno), cloro, bromo, yodo, NO_2 , NH_2 , $-NH$ (alquilo inferior), $-NH$ (acilo), $-N$ (alquilo inferior) $_2$, $-N$ (acilo) $_2$;

R^8 es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R^7 y R^9 , o R^8 y R^9 pueden unirse para formar un enlace pi;

15 R^1 y R^2 son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metansulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 o R^2 es independientemente H o fosfato;

20 R^6 es un alquilo, cloro-, flúor-, bromo-, yodo-alquilo (es decir, CF_3), alqueno o alquino (es decir, alilo); y

X es O, S, SO_2 o CH_2

pueden prepararse por uno de los siguientes métodos generales.

1. *Glicosilación de la nucleobase con un azúcar adecuadamente modificado*

25 El material de partida clave para este proceso es un azúcar adecuadamente sustituido con un 3'-OH y 3'-H, con el grupo saliente adecuado (LG), por ejemplo un grupo acilo o un cloro, bromo, flúor, yodo. El azúcar puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos, incluyendo técnicas de epimerización, sustitución, oxidación y reducción convencionales. Después, el azúcar sustituido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 3'-azúcar modificado. Los posibles agentes de oxidación son reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina $Cr(VI)$), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO_2 , tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado sobre un polímero, Cl_2 -piridina, H_2O_2 -molibdato de amonio, $NaBrO_2$ -CAN, $NaOCl$ en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (*t*-butóxido de aluminio con otra cetona) y *N*-bromosuccinimida.

35 Después, el acoplamiento de un nucleófilo de carbono organometálico, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, dialquilcobre de litio o R^6 - $SiMe_3$ en TBAF con la cetona con el disolvente no prótico apropiado a una temperatura adecuada, produce el azúcar 3'-C-ramificado. El 3'-C-azúcar ramificado pueden protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado, preferentemente con un grupo acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

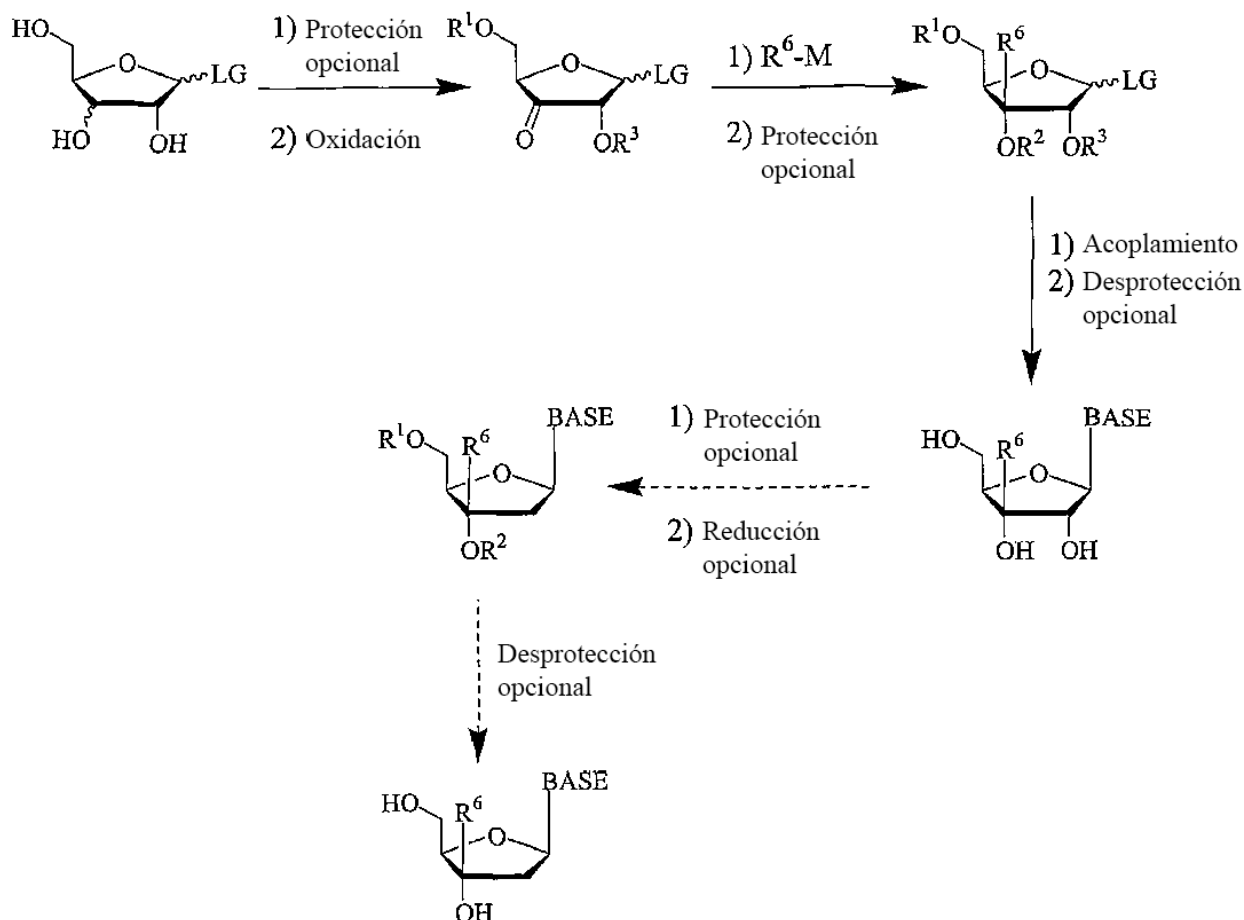
40 Después, el azúcar opcionalmente protegido puede acoplarse con la BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Como alternativa, puede acoplarse un halo-azúcar a una base sililada con la presencia de trimetilsililtriflato.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como

se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

- 5 En un aspecto particular de la divulgación, se desea el 3'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el **Esquema 5**. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 5



2. Modificación de un nucleósido preformado

- 10 El material de partida clave para este proceso es un nucleósido adecuadamente sustituido con un 3'-OH y 3'-H. El nucleósido puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medio conocidos incluyendo técnicas de acoplamiento convencionales. El nucleósido puede protegerse opcionalmente con grupos protectores adecuados, preferentemente con grupos acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.
- 15 Después, el nucleósido adecuadamente protegido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 2'-azúcar modificado. Los posibles agentes de oxidación son reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO_2 , tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado sobre un polímero, Cl_2 -piridina, H_2O_2 -molibdato de amonio, $NaBrO_2$ -CAN, $NaOCl$ en $HOAc$, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (*t*-butóxido de aluminio con otra cetona) y *N*-bromosuccinimida.

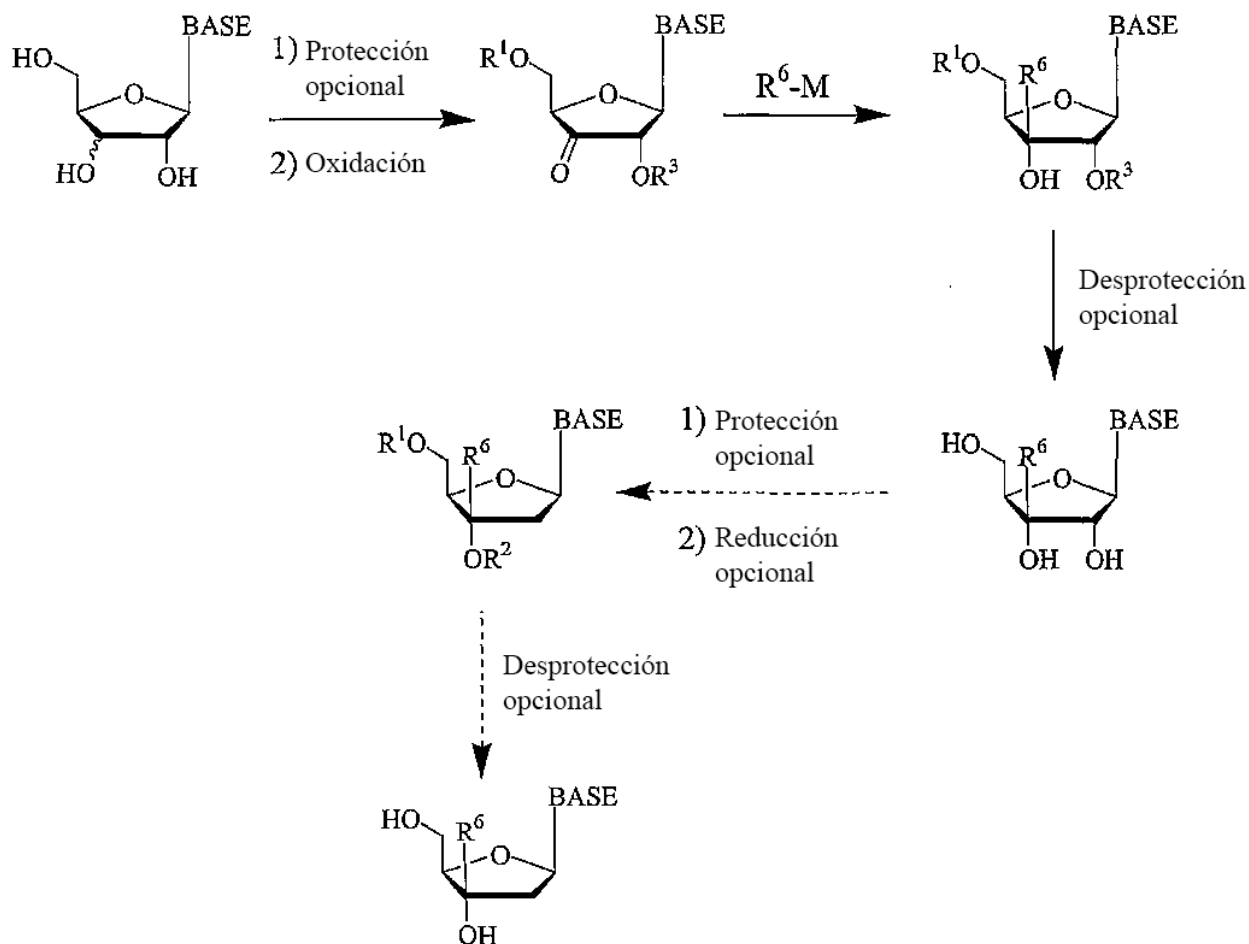
Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

- 25 En un aspecto particular de la divulgación, se desea el 3'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un

ribonucleósido se muestra en el **Esquema 6**. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

5

Esquema 6



En otro aspecto de la divulgación, se desean los L-enantiómeros. Por lo tanto, los L-enantiómeros de los compuestos pueden prepararse siguiendo los mismos métodos generales anteriores, comenzando con el correspondiente L-enantiómero del L-azúcar o nucleósido como material de partida.

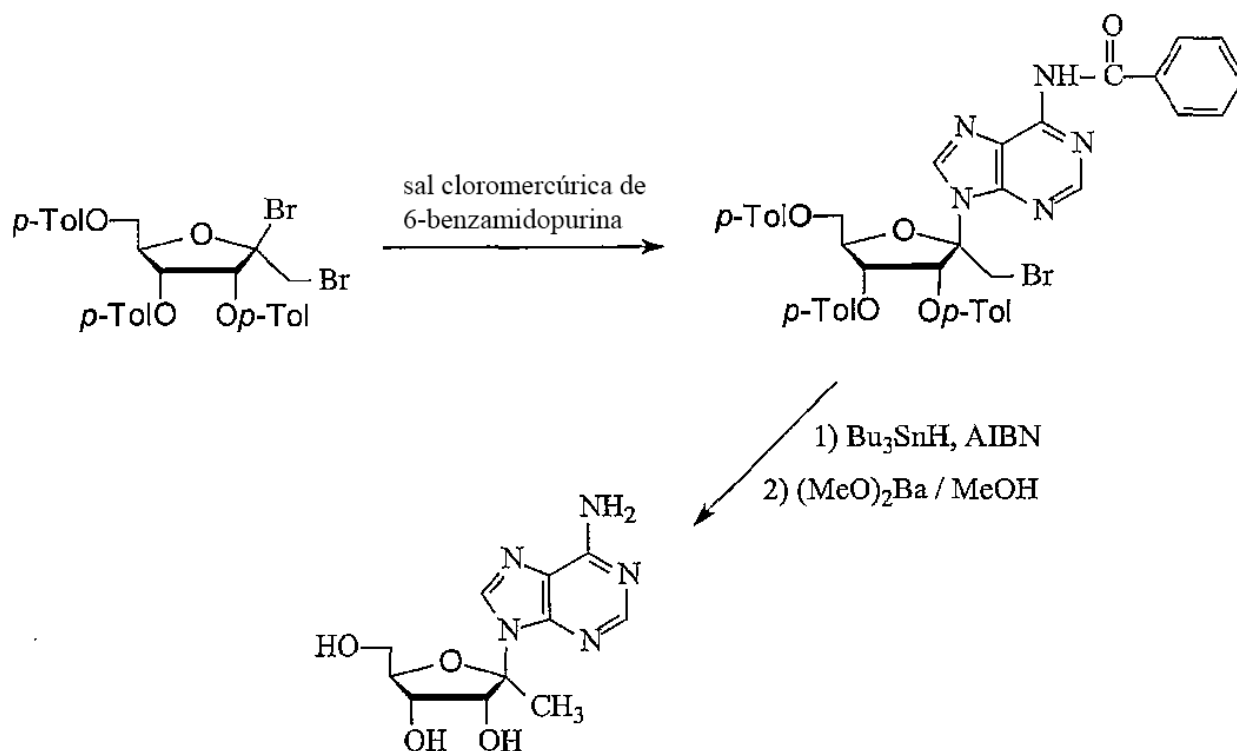
10 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: Preparación de 1'-C-metilriboadenina por medio de 6-amino-9-(1-desoxi-β-D-psicofuranosil)purina

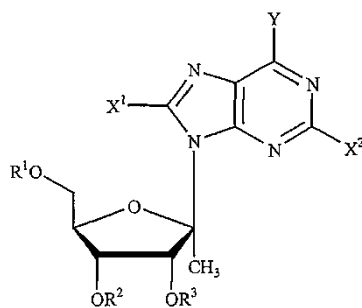
Como otro método alternativo de preparación, el compuesto del título también podría prepararse de acuerdo con un procedimiento publicado (J. Farkas, and F. Sorm, "Nucleic acid components and their analogues. XCIV. Synthesis of 6-amino-9-(1-deoxy-β-D-psicofuranosyl)purine", *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1967, 32, 2663-2667. J. Farkas", *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1966, 31, 1535) (**Esquema 7**).

15

Esquema 7



De un modo similar, pero usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula I,



(I)

en donde:

R^1	R^2	R^3	X^1	X^2	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH_2
H	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	H	NH-metilo
H	H	H	H	H	NH-etilo
H	H	H	H	H	NH-acetilo
H	H	H	H	H	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-ciclopropilo
H	H	H	H	H	O-acetilo
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-ciclopropilo
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
monofosfato	H	H	H	H	NH ₂
monofosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	H	OH
monofosfato	H	H	H	H	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	H	OMe
monofosfato	H	H	H	H	OEt
monofosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	SH
monofosfato	H	H	H	H	SMe
monofosfato	H	H	H	H	SEt
monofosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	F
monofosfato	H	H	H	H	Cl
monofosfato	H	H	H	H	Br
monofosfato	H	H	H	H	I
difosfato	H	H	H	H	NH ₂
difosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	NH-metilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
difosfato	H	H	H	H	NH-etilo
difosfato	H	H	H	H	OH
difosfato	H	H	H	H	O-acetilo
difosfato	H	H	H	H	OMe
difosfato	H	H	H	H	OEt
difosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	SH
difosfato	H	H	H	H	SMe
difosfato	H	H	H	H	SEt
difosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	F
difosfato	H	H	H	H	Cl
difosfato	H	H	H	H	Br
difosfato	H	H	H	H	I
trifosfato	H	H	H	H	NH ₂
trifosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	H	OH
trifosfato	H	H	H	H	OMe
trifosfato	H	H	H	H	OEt
trifosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	H	SH
trifosfato	H	H	H	H	SMe
trifosfato	H	H	H	H	SEt
trifosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	F
trifosfato	H	H	H	H	Cl
trifosfato	H	H	H	H	Br
trifosfato	H	H	H	H	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	NH-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	OH
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	F
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	SH	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
acetilo	H	H	H	H	NH ₂
acetilo	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	H	OH
acetilo	H	H	H	H	F
acetilo	H	H	H	H	Cl
acetilo	H	H	F	H	NH ₂
acetilo	H	H	F	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	H	OH
acetilo	H	H	F	H	F
acetilo	H	H	F	H	Cl
H	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	H	OH
H	acetilo	acetilo	H	H	F
H	acetilo	acetilo	H	H	Cl
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	F
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	Cl
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OH
monofosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
monofosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SH
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
monofosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	F
monofosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
monofosfato	H	H	H	NH ₂	Br
monofosfato	H	H	H	NH ₂	I
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	OH
difosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
difosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
difosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	SH
difosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
difosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
difosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	F
difosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
difosfato	H	H	H	NH ₂	Br
difosfato	H	H	H	NH ₂	I
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OH
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OEt

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SH
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
trifosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	F
trifosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
trifosfato	H	H	H	NH ₂	Br
trifosfato	H	H	H	NH ₂	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	OH
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	F
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
acetilo	H	H	H	NH ₂	NH ₂
acetilo	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	NH ₂	OH
acetilo	H	H	H	NH ₂	F
acetilo	H	H	H	NH ₂	Cl
acetilo	H	H	F	NH ₂	NH ₂
acetilo	H	H	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	NH ₂	OH
acetilo	H	H	F	NH ₂	F
acetilo	H	H	F	NH ₂	Cl
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	NH-metilo
H	H	H	H	Cl	NH-etilo
H	H	H	H	Cl	NH-acetilo
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	O-acetilo
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH ₂

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	Cl	OH
monofosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	Cl	OMe
monofosfato	H	H	H	Cl	OEt
monofosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	SH
monofosfato	H	H	H	Cl	SMe
monofosfato	H	H	H	Cl	SEt
monofosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
difosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
difosfato	H	H	H	Cl	OH
difosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
difosfato	H	H	H	Cl	OMe
difosfato	H	H	H	Cl	OEt
difosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	SH
difosfato	H	H	H	Cl	SMe
difosfato	H	H	H	Cl	SEt
difosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	Cl	OH
trifosfato	H	H	H	Cl	OMe

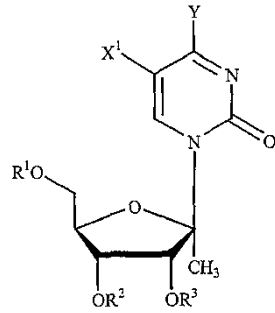
ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	H	H	H	Cl	OEt
trifosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	Cl	SH
trifosfato	H	H	H	Cl	SMe
trifosfato	H	H	H	Cl	SEt
trifosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	Cl	OH
acetilo	H	H	H	Cl	NH ₂
acetilo	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	Cl	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetilo	H	H	F	Cl	NH ₂
acetilo	H	H	F	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	Cl	OH
H	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Br	OH

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula IV, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(IV)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	NH-metilo
H	H	H	H	NH-etilo
H	H	H	H	NH-acetilo
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-ciclopropilo
H	H	H	H	O-acetilo
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂
monofosfato	H	H	H	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	OH
monofosfato	H	H	H	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	OMe
monofosfato	H	H	H	OEt

ES 2 620 807 T3

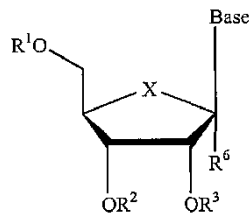
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
monofosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	SH
monofosfato	H	H	H	SMe
monofosfato	H	H	H	SEt
monofosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂
difosfato	H	H	H	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH-metilo
difosfato	H	H	H	NH-etilo
difosfato	H	H	H	OH
difosfato	H	H	H	O-acetilo
difosfato	H	H	H	OMe
difosfato	H	H	H	OEt
difosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	SH
difosfato	H	H	H	SMe
difosfato	H	H	H	SEt
difosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂
trifosfato	H	H	H	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	OH
trifosfato	H	H	H	OMe
trifosfato	H	H	H	OEt
trifosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	SH
trifosfato	H	H	H	SMe
trifosfato	H	H	H	SEt
trifosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	OH
acetilo	H	H	H	NH ₂
acetilo	H	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	OH
acetilo	H	H	F	NH ₂
acetilo	H	H	F	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	OH
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
acetilo	acetilo	acetilo	H	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	OH

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula VII, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(VII)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	H	CH ₃	O	Timina
H	H	H	CH ₃	O	Citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	Uracilo
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	H	CH ₃	S	Timina
H	H	H	CH ₃	S	Citosina
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	S	Uracilo
H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Uracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	H	CH ₃	S	Timina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
difosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Timina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Timina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
H	H	H	CH ₃	O	guanina
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
H	H	H	CH ₃	O	adenina
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
H	H	H	CH ₃	S	guanina
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
H	H	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	guanina

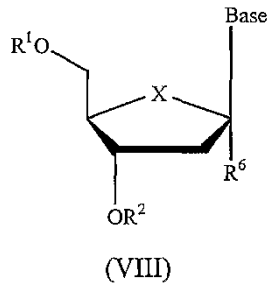
ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monofosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	adenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
trifosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroguanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-O-acetil guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroguanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	adenina
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	O	guanina
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	guanina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	guanina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	guanina

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula VIII, usando el azúcar y las bases púricas y pirimidínicas adecuadas,



en donde:

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	CH ₃	O	Timina
H	H	CH ₃	O	Citosina
H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	CH ₃	O	Uracilo
H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	CH ₃	S	Timina
H	H	CH ₃	S	Citosina
H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	CH ₃	S	Uracilo
H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	CH ₃	O	Timina
monofosfato	H	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	O	Uracilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
monofosfato	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	CH ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	CH ₃	S	Timina
monofosfato	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	S	Uracilo
monofosfato	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	CH ₃	O	Timina
difosfato	H	CH ₃	O	Citosina
difosfato	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
difosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	CH ₃	S	Hipoxantina
difosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	CH ₃	S	Timina
difosfato	H	CH ₃	S	Citosina
difosfato	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	CH ₃	S	Uracilo
difosfato	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
trifosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-diacetiltimina
trifosfato	H	CH ₃	O	Timina
trifosfato	H	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
trifosfato	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
trifosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	CH ₃	S	Hipoxantina
trifosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	CH ₃	S	Timina
trifosfato	H	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	CH ₃	S	Uracilo
trifosfato	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Timina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Timina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
acetilo	acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina

ES 2 620 807 T3

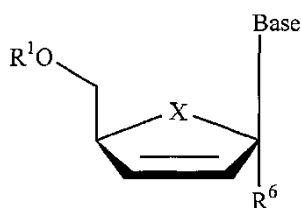
R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
H	H	CH ₃	O	guanina
H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
H	H	CH ₃	O	adenina
H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
H	H	CH ₃	S	guanina
H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
H	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
monofosfato	H	CH ₃	O	guanina
monofosfato	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	H	CH ₃	O	adenina
monofosfato	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
monofosfato	H	CH ₃	S	guanina
monofosfato	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
monofosfato	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
monofosfato	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	H	CH ₃	S	adenina
difosfato	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
difosfato	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
difosfato	H	CH ₃	O	guanina
difosfato	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
difosfato	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
difosfato	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
difosfato	H	CH ₃	O	adenina
difosfato	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
difosfato	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
difosfato	H	CH ₃	S	guanina
difosfato	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
difosfato	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
difosfato	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
difosfato	H	CH ₃	S	adenina
trifosfato	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
trifosfato	H	CH ₃	O	guanina
trifosfato	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
trifosfato	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
trifosfato	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
trifosfato	H	CH ₃	O	adenina
trifosfato	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
trifosfato	H	CH ₃	S	guanina
trifosfato	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
trifosfato	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
trifosfato	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
trifosfato	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
trifosfato	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroguanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	guanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	adenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-O-acetil guanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroguanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	guanina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	adenina
acetilo	acetilo	CF ₃	O	guanina
acetilo	acetilo	CF ₃	S	guanina
acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	guanina
acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	guanina

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula IX, usando el azúcar y las bases púricas y pirimidínicas adecuadas,



(IX)

en donde:

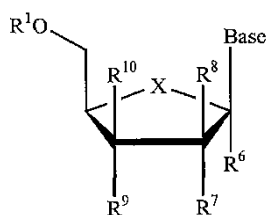
R¹	R⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	CH ₃	O	Timina
H	CH ₃	O	Citosina
H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	CH ₃	O	Uracilo
H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
H	CH ₃	S	Hipoxantina
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
H	CH ₃	S	Timina
H	CH ₃	S	Citosina
H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	CH ₃	S	Uracilo
H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	CH ₃	O	Timina
monofosfato	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CH ₃	O	Uracilo
monofosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	CH ₃	S	Timina
monofosfato	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina

ES 2 620 807 T3

monofosfato	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CH ₃	S	Uracilo
monofosfato	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	CH ₃	O	Timina
difosfato	CH ₃	O	Citosina
difosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
difosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
difosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	CH ₃	S	Timina
difosfato	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	CH ₃	O	Timina
trifosfato	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
trifosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
trifosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	CH ₃	S	Timina
trifosfato	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	CF ₃	O	Timina

monofosfato	CF ₃	O	Citosina
monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	CF ₃	S	Timina
monofosfato	CF ₃	S	Citosina
monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XVI, usando el azúcar y las bases púricas y pirimidínicas adecuadas,



(XVI)

5 en donde:

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	Hipoxantina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	Timina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	Citosina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	Uracilo	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracilo	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Hipoxantina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Timina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Citosina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Uracilo	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	5-Fluorouracilo	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	Hipoxantina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	Timina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	Citosina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	Uracilo	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracilo	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	Hipoxantina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	Timina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	Citosina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	Uracilo	OH	Me
monofosfato	CH ₃	H	H	S	5-Fluorouracilo	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	Hipoxantina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	Timina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	Citosina	OH	Me

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
difosfato	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	Uracilo	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracilo	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	S	Hipoxantina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	S	Timina	OH	Me
difosfato	CH ₃	H	H	S	Citosina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	Hipoxantina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	Timina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	Citosina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	Uracilo	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracilo	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	S	Hipoxantina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	S	Timina	OH	Me
trifosfato	CH ₃	H	H	S	Citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	Hipoxantina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	Timina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	Citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	Uracilo	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	O	5-Fluorouracilo	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	Hipoxantina	OH	Me

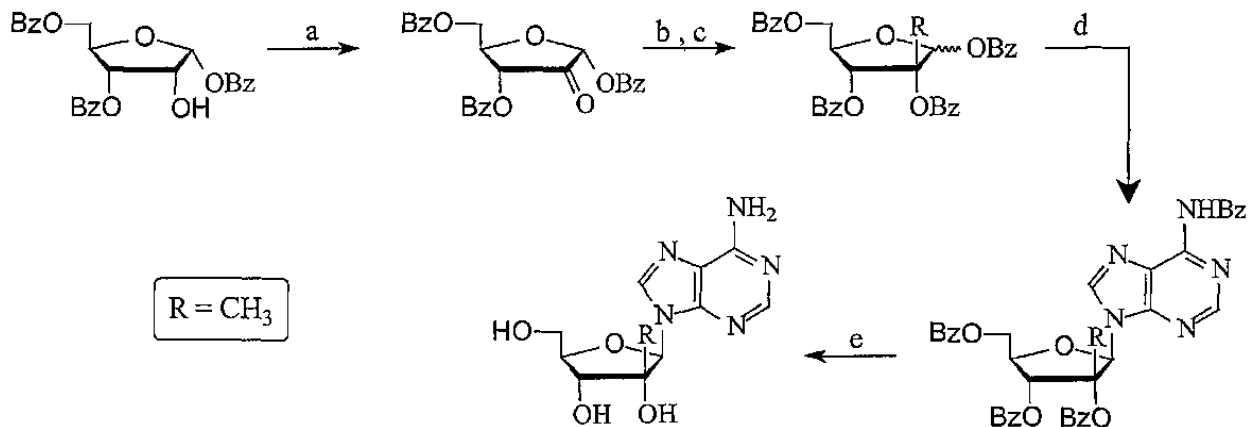
R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
monofosfato	CF ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	Timina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	Citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	4-(N-mono-acetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	Uracilo	OH	Me
monofosfato	CF ₃	H	H	S	5-Fluorouracilo	OH	Me
acetilo	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
acetilo	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
acetilo	CH ₃	OH	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
acetilo	CH ₃	OH	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br

Ejemplo 2: Preparación de 2'-C-metilriboadenina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento publicado (R.E. Harry-O'kuru, J.M. Smith, and M.S. Wolfe, "A short, flexible route toward 2'-C-branched ribonucleosides", J.Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759) (Esquema 8).

5

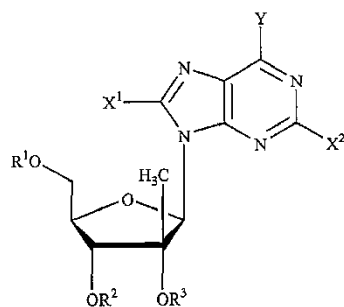
Esquema 8



(a) peryodinato de Dess-Martin; (b) MeMgBr / TiCl₄; (c) BzCl, DMAP, Et₃N; (d) bis(trimetilsilil)acetamida, N⁶-benzoil adenina, TMSOTf; (e) NH₃ / MeOH

De una manera similar, pero usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula II.

10



(II)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	H	NH-metilo
H	H	H	H	H	NH-etilo
H	H	H	H	H	NH-acetilo
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-ciclopropilo
H	H	H	H	H	O-acetilo
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-ciclopropilo
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
monofosfato	H	H	H	H	NH ₂
monofosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	H	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	H	H	H	H	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	H	OMe
monofosfato	H	H	H	H	OEt
monofosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	SH
monofosfato	H	H	H	H	SMe
monofosfato	H	H	H	H	SEt
monofosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	F
monofosfato	H	H	H	H	Cl
monofosfato	H	H	H	H	Br
monofosfato	H	H	H	H	I
difosfato	H	H	H	H	NH ₂
difosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	NH-metilo
difosfato	H	H	H	H	NH-etilo
difosfato	H	H	H	H	OH
difosfato	H	H	H	H	O-acetilo
difosfato	H	H	H	H	OMe
difosfato	H	H	H	H	OEt
difosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	SH
difosfato	H	H	H	H	SMe
difosfato	H	H	H	H	SEt
difosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	F
difosfato	H	H	H	H	Cl
difosfato	H	H	H	H	Br
difosfato	H	H	H	H	I
trifosfato	H	H	H	H	NH ₂
trifosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-metilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	H	H	H	H	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	H	OH
trifosfato	H	H	H	H	OMe
trifosfato	H	H	H	H	OEt
trifosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	H	SH
trifosfato	H	H	H	H	SMe
trifosfato	H	H	H	H	SEt
trifosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	F
trifosfato	H	H	H	H	Cl
trifosfato	H	H	H	H	Br
trifosfato	H	H	H	H	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	OH
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	F
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
acetilo	H	H	H	H	NH ₂
acetilo	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	H	OH
acetilo	H	H	H	H	F
acetilo	H	H	H	H	Cl
acetilo	H	H	F	H	NH ₂
acetilo	H	H	F	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	H	OH
acetilo	H	H	F	H	F
acetilo	H	H	F	H	Cl
H	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	H	OH
H	acetilo	acetilo	H	H	F

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	acetilo	acetilo	H	H	Cl
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	F
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	Cl
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OH
monofosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
monofosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SH
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
monofosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	F
monofosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
monofosfato	H	H	H	NH ₂	Br
monofosfato	H	H	H	NH ₂	I
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	OH
difosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
difosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
difosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
difosfato	H	H	H	NH ₂	SH
difosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
difosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
difosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	F
difosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
difosfato	H	H	H	NH ₂	Br
difosfato	H	H	H	NH ₂	I
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NE ₂
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OH
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
trifosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SH
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
trifosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	F
trifosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
trifosfato	H	H	H	NH ₂	Br
trifosfato	H	H	H	NH ₂	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	OH
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	F
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
acetilo	H	H	H	NH ₂	NH ₂
acetilo	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetilo	H	H	H	NH ₂	OH
acetilo	H	H	H	NH ₂	F
acetilo	H	H	H	NH ₂	Cl
acetilo	H	H	F	NH ₂	NH ₂
acetilo	H	H	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	NH ₂	OH
acetilo	H	H	F	NH ₂	F
acetilo	H	H	F	NH ₂	Cl
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	NH-metilo
H	H	H	H	Cl	NH-etilo
H	H	H	H	Cl	NH-acetilo
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	O-acetilo
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	Cl	OH
monofosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	Cl	OMe
monofosfato	H	H	H	Cl	OEt
monofosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	SH
monofosfato	H	H	H	Cl	SMe
monofosfato	H	H	H	Cl	SEt
monofosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
difosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo

ES 2 620 807 T3

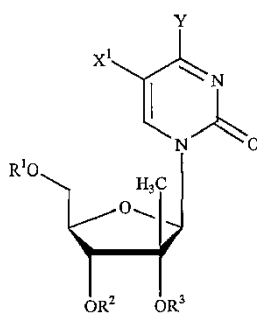
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
difosfato	H	H	H	Cl	OH
difosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
difosfato	H	H	H	Cl	OMe
difosfato	H	H	H	Cl	OEt
difosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	SH
difosfato	H	H	H	Cl	SMe
difosfato	H	H	H	Cl	SEt
difosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	Cl	OH
trifosfato	H	H	H	Cl	OMe
trifosfato	H	H	H	Cl	OEt
trifosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	Cl	SH
trifosfato	H	H	H	Cl	SMe
trifosfato	H	H	H	Cl	SEt
trifosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	Cl	OH
acetilo	H	H	H	Cl	NH ₂
acetilo	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	Cl	OH
acetilo	H	H	F	Cl	NH ₂
acetilo	H	H	F	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	Cl	OH
H	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Br	OH

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula V, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(V)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	NH-metilo
H	H	H	H	NH-etilo
H	H	H	H	NH-acetilo
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-ciclopropilo
H	H	H	H	O-acetilo
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂

ES 2 620 807 T3

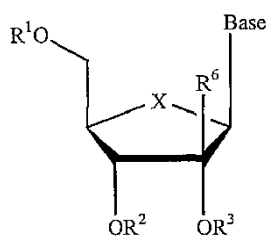
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
monofosfato	H	H	H	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	OH
monofosfato	H	H	H	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	OMe
monofosfato	H	H	H	OEt
monofosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	SH
monofosfato	H	H	H	SMe
monofosfato	H	H	H	SEt
monofosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂
difosfato	H	H	H	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH-metilo
difosfato	H	H	H	NH-etilo
difosfato	H	H	H	OH
difosfato	H	H	H	O-acetilo
difosfato	H	H	H	OMe
difosfato	H	H	H	OEt
difosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	SH
difosfato	H	H	H	SMe
difosfato	H	H	H	SEt
difosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂
trifosfato	H	H	H	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	OH
trifosfato	H	H	H	OMe

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
trifosfato	H	H	H	OEt
trifosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	SH
trifosfato	H	H	H	SMe
trifosfato	H	H	H	SEt
trifosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	OH
acetilo	H	H	H	NH ₂
acetilo	H	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
acetilo	H	H	F	NH ₂
acetilo	H	H	F	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	OH
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	OH

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula X, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(X)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	H	CH ₃	O	Timina
H	H	H	CH ₃	O	Citosina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	Uracilo
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*H	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*H	H	H	CH ₃	S	Timina
*H	H	H	CH ₃	S	Citosina
*H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*H	H	H	CH ₃	S	Uracilo
*H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Uracilo
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
difosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*difosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Timina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Timina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
*acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
H	H	H	CH ₃	O	guanina
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
H	H	H	CH ₃	O	adenina
*H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
*H	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
*H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
*H	H	H	CH ₃	S	guanina
*H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
*H	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
*H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
*H	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
*H	H	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monofosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	adenina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	adenina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina

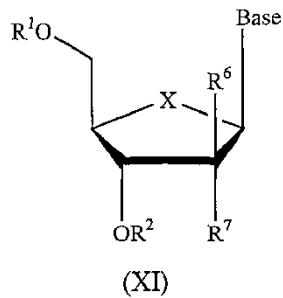
ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
trifosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-O-acetil guanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroguanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	guanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-fluoroadenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroadenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	adenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-O-acetil guanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroguanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	guanina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-fluoroadenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroadenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenina
*monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	adenina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
*acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	O	guanina
*acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	guanina
*acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	guanina
*acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	Guanina
* = como referencia					

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XI, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



en donde:

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	H	CH ₃	O	Timina
H	H	H	CH ₃	O	Citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	Uracilo
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*H	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*H	H	H	CH ₃	S	Timina
*H	H	H	CH ₃	S	Citosina
*H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*H	H	H	CH ₃	S	Uracilo
*H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo

ES 2 620 807 T3

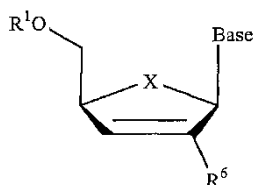
R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
			CH ₃		
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	H	H	CH ₃	s	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	Uracilo
*monofosfato	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*difosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
*difosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
*trifosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	Hipoxantina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	Timina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	Citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	Uracilo
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	Hipoxantina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	Timina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	Citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	Uracilo
*monofosfato	monofosfato	Br	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
*acetilo	acetilo	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	acetilo	NO ₂	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	acetilo	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
*acetilo	acetilo	NO ₂	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina
* = como referencia					

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XII, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(XII)

en donde:

R ¹	R ⁶	X	Base
*H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*H	CH ₃	O	Hipoxantina
*H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*H	CH ₃	O	Timina
*H	CH ₃	O	Citosina
*H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
*H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*H	CH ₃	O	Uracilo
*H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*H	CH ₃	S	Hipoxantina
*H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*H	CH ₃	S	Timina
*H	CH ₃	S	Citosina
*H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*H	CH ₃	S	Uracilo
*H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
*monofosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
*monofosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	CH ₃	O	Timina

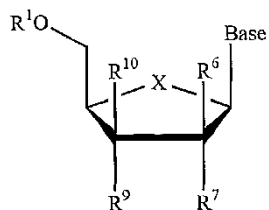
ES 2 620 807 T3

R ¹	R ⁶	X	Base
*monofosfato	CH ₃	O	Citosina
*monofosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	CH ₃	O	Uracilo
*monofosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*monofosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
*monofosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	CH ₃	S	Timina
*monofosfato	CH ₃	S	Citosina
*monofosfato	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	CH ₃	S	Uracilo
*monofosfato	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
*difosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*difosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
*difosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*difosfato	CH ₃	O	Timina
*difosfato	CH ₃	O	Citosina
*difosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
*difosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*difosfato	CH ₃	O	Uracilo
*difosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*difosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*difosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
*difosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*difosfato	CH ₃	S	Timina
*difosfato	CH ₃	S	Citosina
*trifosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*trifosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
*trifosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*trifosfato	CH ₃	O	Timina
*trifosfato	CH ₃	O	Citosina
*trifosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ⁶	X	Base
*trifosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*trifosfato	CH ₃	O	Uracilo
*trifosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
*trifosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*trifosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
*trifosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*trifosfato	CH ₃	S	Timina
*trifosfato	CH ₃	S	Citosina
*monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
*monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	CF ₃	O	Timina
*monofosfato	CF ₃	O	Citosina
*monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
*monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
*monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
*monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
*monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
*monofosfato	CF ₃	S	Timina
*monofosfato	CF ₃	S	Citosina
*monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
*monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
*monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
*acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
*acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina
* = como referencia			

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XVII, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(XVII)

en donde:

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
*H	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	Hipoxantina	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	Timina	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	Citosina	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	NHAc	Me
*H	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	Uracilo	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	NHAc	Me
*H	CH ₃	H	S	Hipoxantina	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	NHAc	Me
*H	CH ₃	H	S	Timina	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	S	Citosina	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	S	4-(N-mono-acetil)citosina	NHAc	Me
*H	CH ₃	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	NHAc	Me
*H	CH ₃	H	S	Uracilo	NH ₂	Me
*H	CH ₃	H	S	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	NHAc	Me
monofosfato	CH ₃	H	O	Hipoxantina	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	NHAc	Me
monofosfato	CH ₃	H	O	Timina	NH ₂	Me
monofosfato	CH ₃	H	O	Citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	NHAc	Me
*monofosfato	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	NHAc	Me
monofosfato	CH ₃	H	O	Uracilo	NH ₂	Me

ES 2 620 807 T3

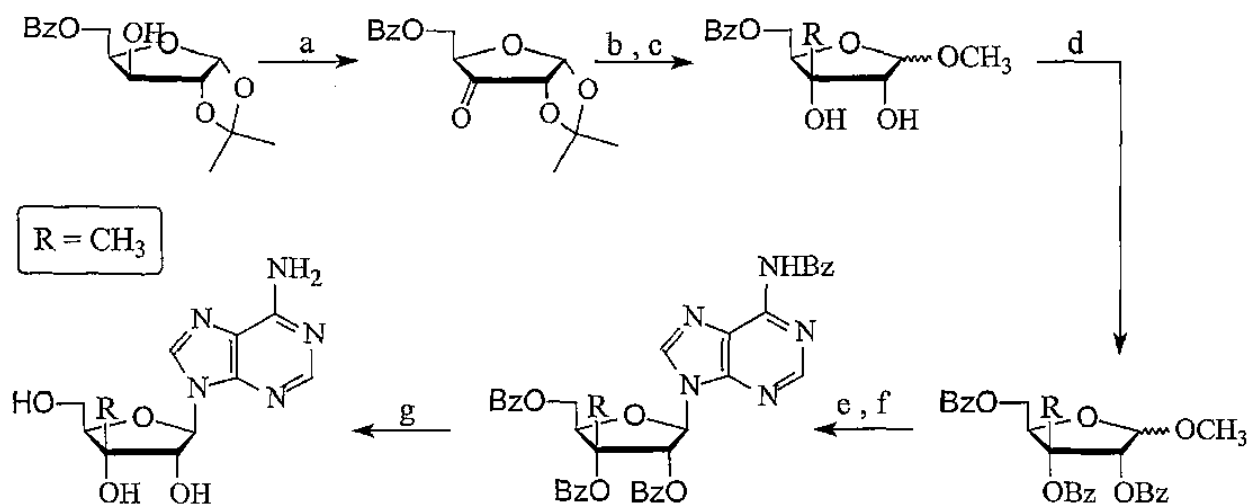
R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
monofosfato	CH ₃	H	O	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	NHAc	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	Hipoxantina	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	2,4-O-Diaciltimina	NHAc	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	Timina	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	Citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	4-(N-mono-acetil)citosina	NHAc	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	NHAc	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	Uracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CH ₃	H	S	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*difosfato	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	NHAc	Me
difosfato	CH ₃	H	O	Hipoxantina	NH ₂	Me
difosfato	CH ₃	H	O	2,4-O-Diaciltimina	NH ₂	Me
difosfato	CH ₃	H	O	Timina	NH ₂	Me
difosfato	CH ₃	H	O	Citosina	NH ₂	Me
*difosfato	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	NHAc	Me
*difosfato	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	NHAc	Me
difosfato	CH ₃	H	O	Uracilo	NH ₂	Me
difosfato	CH ₃	H	O	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*difosfato	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	NH ₂	Me
*difosfato	CH ₃	H	S	Hipoxantina	NH ₂	Me
*difosfato	CH ₃	H	S	2,4-O-Diaciltimina	NHAc	Me
*difosfato	CH ₃	H	S	Timina	NH ₂	Me
*difosfato	CH ₃	H	S	Citosina	NH ₂	Me
*trifosfato	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	NHAc	Me
*trifosfato	CH ₃	H	O	Hipoxantina	NHAc	Me
*trifosfato	CH ₃	H	O	2,4-O-Diaciltimina	NHAc	Me
trifosfato	CH ₃	H	O	Timina	NH ₂	Me
trifosfato	CH ₃	H	O	Citosina	NH ₂	Me
*trifosfato	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	NHAc	Me
trifosfato	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	NH ₂	Me
trifosfato	CH ₃	H	O	Uracilo	NH ₂	Me
trifosfato	CH ₃	H	O	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*trifosfato	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	NH ₂	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
*trifosfato	CH ₃	H	S	Hipoxantina	NH ₂	Me
*trifosfato	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	NH ₂	Me
*trifosfato	CH ₃	H	S	Timina	NH ₂	Me
*trifosfato	CH ₃	H	S	Citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	2,4-O-Diacetiluracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	Hipoxantina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	2,4-O-Diacetiltimina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	Timina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	Citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	4-(N-mono-acetil)citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	Uracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	O	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	2,4-O-Diacetiluracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	Hipoxantina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	2,4-O-Diacetiltimina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	Timina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	Citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	4-(N-mono-acetil)citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	Uracilo	NH ₂	Me
*monofosfato	CF ₃	H	S	5-Fluorouracilo	NH ₂	Me
acetilo	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
*acetilo	CH ₃	H	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
acetilo	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
*acetilo	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
* = como referencia						

Ejemplo de referencia 3: Preparación de 3'-C-metilriboadenina

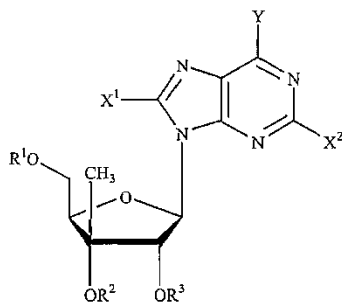
El compuesto del título puede prepararse de acuerdo con un procedimiento publicado (R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly y E. Walton, "Branched-chain sugar nucleosides. III. 3'-C-methyladenine", J Org. Chem. 1968, 33, 1789-1795) (**Esquema 9**).

Esquema 9



(a) RuO₂ / NaIO₄; (b) MeMgI / TiCl₄; (c) HCl / MeOH / H₂O; (d) BzCl / piridina; (e) AcBr, HBr / AcOH; (f) cloromercuri-6-benzamidopurina; (g) NH₃ / MeOH.

De una manera similar, pero usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula III,



(III)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	H	NH-metilo
H	H	H	H	H	NH-etilo
H	H	H	H	H	NH-acetilo
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	O-ciclopropilo
H	H	H	H	H	O-acetilo
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-ciclopropilo
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
monofosfato	H	H	H	H	NH ₂
monofosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	H	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	H	OH
monofosfato	H	H	H	H	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	H	OMe
monofosfato	H	H	H	H	OEt
monofosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	SH
monofosfato	H	H	H	H	SMe
monofosfato	H	H	H	H	SEt
monofosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	H	F
monofosfato	H	H	H	H	Cl
monofosfato	H	H	H	H	Br
monofosfato	H	H	H	H	I
difosfato	H	H	H	H	NH ₂
difosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	NH-metilo
difosfato	H	H	H	H	NH-etilo
difosfato	H	H	H	H	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
difosfato	H	H	H	H	O-acetilo
difosfato	H	H	H	H	OMe
difosfato	H	H	H	H	OEt
difosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	SH
difosfato	H	H	H	H	SMe
difosfato	H	H	H	H	SEt
difosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	H	F
difosfato	H	H	H	H	Cl
difosfato	H	H	H	H	Br
difosfato	H	H	H	H	I
trifosfato	H	H	H	H	NH ₂
trifosfato	H	H	H	H	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	H	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	H	OH
trifosfato	H	H	H	H	OMe
trifosfato	H	H	H	H	OEt
trifosfato	H	H	H	H	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	H	SH
trifosfato	H	H	H	H	SMe
trifosfato	H	H	H	H	SEt
trifosfato	H	H	H	H	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	H	F
trifosfato	H	H	H	H	Cl
trifosfato	H	H	H	H	Br
trifosfato	H	H	H	H	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	OH
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	F

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	H	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	F
difosfato	difosfato	difosfato	H	H	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	H	OH

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
acetilo	H	H	H	H	NH ₂
acetilo	H	H	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	H	OH
acetilo	H	H	H	H	F
acetilo	H	H	H	H	Cl
acetilo	H	H	F	H	NH ₂
acetilo	H	H	F	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	H	OH
acetilo	H	H	F	H	F
acetilo	H	H	F	H	Cl
H	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	H	OH
H	acetilo	acetilo	H	H	F
H	acetilo	acetilo	H	H	Cl
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	F
acetilo	acetilo	acetilo	H	H	Cl
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
monofosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
difosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	NH-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	F
trifosfato	acetilo	acetilo	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
H	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OH
monofosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
monofosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
monofosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SH
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SMe

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
monofosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂	F
monofosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
monofosfato	H	H	H	NH ₂	Br
monofosfato	H	H	H	NH ₂	I
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	OH
difosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
difosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
difosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	SH
difosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
difosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
difosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂	F
difosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
difosfato	H	H	H	NH ₂	Br
difosfato	H	H	H	NH ₂	I
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OH
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OMe
trifosfato	H	H	H	NH ₂	OEt
trifosfato	H	H	H	NH ₂	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	O-acetilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SH
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SMe
trifosfato	H	H	H	NH ₂	SEt
trifosfato	H	H	H	NH ₂	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂	F
trifosfato	H	H	H	NH ₂	Cl
trifosfato	H	H	H	NH ₂	Br
trifosfato	H	H	H	NH ₂	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	OH
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	F
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	Br	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
acetilo	H	H	H	NH ₂	NH ₂
acetilo	H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	NH ₂	OH
acetilo	H	H	H	NH ₂	F
acetilo	H	H	H	NH ₂	Cl
acetilo	H	H	F	NH ₂	NH ₂
acetilo	H	H	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	NH ₂	OH
acetilo	H	H	F	NH ₂	F
acetilo	H	H	F	NH ₂	Cl
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	F
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	NH-metilo
H	H	H	H	Cl	NH-etilo
H	H	H	H	Cl	NH-acetilo
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	O-acetilo
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo

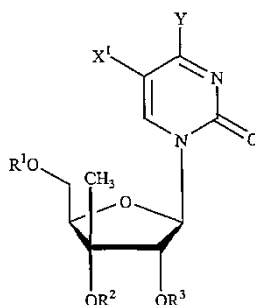
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	Cl	OH
monofosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	Cl	OMe
monofosfato	H	H	H	Cl	OEt
monofosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	Cl	SH
monofosfato	H	H	H	Cl	SMe
monofosfato	H	H	H	Cl	SEt
monofosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
difosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
difosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
difosfato	H	H	H	Cl	OH
difosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
difosfato	H	H	H	Cl	OMe
difosfato	H	H	H	Cl	OEt
difosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	Cl	SH
difosfato	H	H	H	Cl	SMe
difosfato	H	H	H	Cl	SEt
difosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH ₂
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	Cl	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	Cl	OH
trifosfato	H	H	H	Cl	OMe
trifosfato	H	H	H	Cl	OEt
trifosfato	H	H	H	Cl	O-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
trifosfato	H	H	H	Cl	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	Cl	SH
trifosfato	H	H	H	Cl	SMe
trifosfato	H	H	H	Cl	SEt
trifosfato	H	H	H	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	Cl	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	Cl	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	Cl	OH
acetilo	H	H	H	Cl	NH ₂
acetilo	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	Cl	OH
acetilo	H	H	F	Cl	NH ₂
acetilo	H	H	F	Cl	NH-ciclopropilo

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetilo	H	H	F	Cl	OH
H	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	Br	OH

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula VI, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(VI)

en donde:

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-ciclopropilo
H	H	H	H	NH-metilo
H	H	H	H	NH-etilo
H	H	H	H	NH-acetilo
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-ciclopropilo
H	H	H	H	O-acetilo
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH ₂
monofosfato	H	H	H	NH-acetilo
monofosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	NH-metilo
monofosfato	H	H	H	NH-etilo
monofosfato	H	H	H	OH
monofosfato	H	H	H	O-acetilo
monofosfato	H	H	H	OMe
monofosfato	H	H	H	OEt
monofosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
monofosfato	H	H	H	SH
monofosfato	H	H	H	SMe
monofosfato	H	H	H	SEt
monofosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH ₂
difosfato	H	H	H	NH-acetilo
difosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	NH-metilo
difosfato	H	H	H	NH-etilo

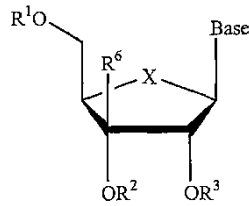
ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
difosfato	H	H	H	OH
difosfato	H	H	H	O-acetilo
difosfato	H	H	H	OMe
difosfato	H	H	H	OEt
difosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
difosfato	H	H	H	SH
difosfato	H	H	H	SMe
difosfato	H	H	H	SEt
difosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH ₂
trifosfato	H	H	H	NH-acetilo
trifosfato	H	H	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	NH-metilo
trifosfato	H	H	H	NH-etilo
trifosfato	H	H	H	OH
trifosfato	H	H	H	OMe
trifosfato	H	H	H	OEt
trifosfato	H	H	H	O-ciclopropilo
trifosfato	H	H	H	O-acetilo
trifosfato	H	H	H	SH
trifosfato	H	H	H	SMe
trifosfato	H	H	H	SEt
trifosfato	H	H	H	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	H	OH
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	H	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	H	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-ciclopropilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-ciclopropilo
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-ciclopropilo
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-ciclopropilo
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-ciclopropilo
H	H	H	SH	OH
acetilo	H	H	H	NH ₂
acetilo	H	H	H	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	H	OH
acetilo	H	H	F	NH ₂
acetilo	H	H	F	NH-ciclopropilo
acetilo	H	H	F	OH
H	acetilo	acetilo	H	NH ₂
H	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
H	acetilo	acetilo	H	OH
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	H	OH
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	H	OH
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	H	OH
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	H	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	H	OH

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XIII, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(XIII)

en donde:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	H	CH ₃	O	Timina
H	H	H	CH ₃	O	Citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	Uracilo
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	H	CH ₃	S	Timina
H	H	H	CH ₃	S	Citosina
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	S	Uracilo
H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monofosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	Uracilo
monofosfato	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
difosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Timina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
trifosfato	H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	Timina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Timina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Timina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
H	H	H	CH ₃	O	guanina
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenina

ES 2 620 807 T3

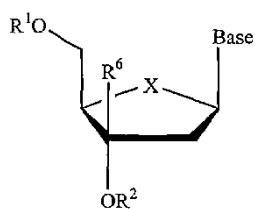
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	adenina
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
H	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
H	H	H	CH ₃	S	guanina
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
H	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
H	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoroadenina
H	H	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	O	adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoroadenina
monofosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
difosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
difosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	O	adenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
difosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoroadenina
difosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	6-O-acetil guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	guanina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoroadenina
trifosfato	H	H	CH ₃	S	adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-O-acetil guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroguanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	6-(N,N-diacetil)-adenina

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	8-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,8-difluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-O-acetil guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroguanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	guanina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,8-difluoroadenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	adenina
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	O	guanina
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	guanina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	guanina
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	guanina

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XIV, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(XIV)

en donde:

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	CH ₃	O	Timina
H	H	CH ₃	O	Citosina
H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina

ES 2 620 807 T3

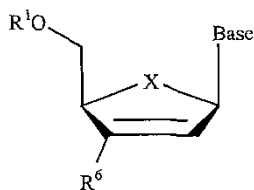
R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	Uracilo
H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
H	H	CH ₃	S	Hipoxantina
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
H	H	CH ₃	S	Timina
H	H	CH ₃	S	Citosina
H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	H	CH ₃	S	Uracilo
H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	CH ₃	O	Timina
monofosfato	H	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	O	Uracilo
monofosfato	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	H	CH ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	H	CH ₃	S	Timina
monofosfato	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	H	CH ₃	S	Uracilo
monofosfato	H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	CH ₃	O	Timina
difosfato	H	CH ₃	O	Citosina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
difosfato	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	H	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
difosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	H	CH ₃	S	Hipoxantina
difosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
difosfato	H	CH ₃	S	Timina
difosfato	H	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	CH ₃	O	Timina
trifosfato	H	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	H	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
trifosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	H	CH ₃	S	Hipoxantina
trifosfato	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	H	CH ₃	S	Timina
trifosfato	H	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Timina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Timina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo
acetilo	acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XV, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(XV)

en donde:

R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
H	CH ₃	O	Hipoxantina
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
H	CH ₃	O	Timina
H	CH ₃	O	Citosina
H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
H	CH ₃	O	Uracilo
H	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
H	CH ₃	S	Hipoxantina
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
H	CH ₃	s	Timina
H	CH ₃	S	Citosina

ES 2 620 807 T3

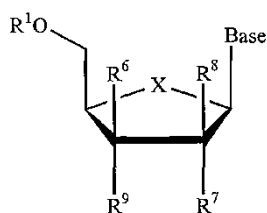
R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
H	CH ₃	S	Uracilo
H	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
monofosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diaciltimina
monofosfato	CH ₃	O	Timina
monofosfato	CH ₃	O	Citosina
monofosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CH ₃	O	Uracilo
monofosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diaciltimina
monofosfato	CH ₃	S	Timina
monofosfato	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CH ₃	S	Uracilo
monofosfato	CH ₃	S	5-Fluorouracilo
difosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
difosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diaciltimina
difosfato	CH ₃	O	Timina
difosfato	CH ₃	O	Citosina
difosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	CH ₃	O	Uracilo
difosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
difosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
difosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
difosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diaciltimina

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ⁶	X	Base
difosfato	CH ₃	S	Timina
difosfato	CH ₃	S	Citosina
trifosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	CH ₃	O	Hipoxantina
trifosfato	CH ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	CH ₃	O	Timina
trifosfato	CH ₃	O	Citosina
trifosfato	CH ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	CH ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	CH ₃	O	Uracilo
trifosfato	CH ₃	O	5-Fluorouracilo
trifosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
trifosfato	CH ₃	S	Hipoxantina
trifosfato	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
trifosfato	CH ₃	S	Timina
trifosfato	CH ₃	S	Citosina
monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CF ₃	O	Hipoxantina
monofosfato	CF ₃	O	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	CF ₃	O	Timina
monofosfato	CF ₃	O	Citosina
monofosfato	CF ₃	O	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CF ₃	O	Uracilo
monofosfato	CF ₃	O	5-Fluorouracilo
monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo
monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina
monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina
monofosfato	CF ₃	S	Timina
monofosfato	CF ₃	S	Citosina
monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	CF ₃	S	Uracilo
monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo

R ¹	R ⁶	X	Base
acetilo	CF ₃	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	2-bromo-vinilo	O	4-(N,N-diacetil)citosina
acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina

Como alternativa, se preparan los siguientes nucleósidos de Fórmula XVIII, usando el azúcar y las bases púricas o pirimidínicas adecuadas,



(XVIII)

en donde:

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
H	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Hipoxantina	H	Me
H	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Timina	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Citosina	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Uracilo	H	Me
H	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracilo	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Hipoxantina	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Timina	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Citosina	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Uracilo	H	Me
H	CH ₃	OH	S	5-Fluorouracilo	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	Hipoxantina	H	Me

ES 2 620 807 T3

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
monofosfato	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	Timina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	Citosina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	Uracilo	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracilo	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	Hipoxantina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	Timina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	Citosina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	Uracilo	H	Me
monofosfato	CH ₃	OH	S	5-Fluorouracilo	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	Hipoxantina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	Timina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	Citosina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	Uracilo	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracilo	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	S	Hipoxantina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	S	Timina	H	Me
difosfato	CH ₃	OH	S	Citosina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	Hipoxantina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	Timina	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
trifosfato	CH ₃	OH	O	Citosina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	Uracilo	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracilo	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	S	Hipoxantina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	S	Timina	H	Me
trifosfato	CH ₃	OH	S	Citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	Hipoxantina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	Timina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	Citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	Uracilo	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	O	5-Fluorouracilo	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiluracilo	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	Hipoxantina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	2,4-O-Diacetiltimina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	Timina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	Citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	4-(N-mono-acetil)citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	Uracilo	H	Me
monofosfato	CF ₃	OH	S	5-Fluorouracilo	H	Me
acetilo	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br
acetilo	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetil)citosina	H	Br

VII. Actividad contra la Hepatitis C

Los compuestos pueden presentar actividad contra la hepatitis C inhibiendo la polimerasa del VHC, inhibiendo otras enzimas necesarias en el ciclo de replicación o por otras rutas. Se han publicado numerosos ensayos que evalúan estas actividades. Un método general que evalúa el incremento en bruto del virus del VHC en cultivo se desvela en la Patente de Estados Unidos n.º 5.738.985 de Miles et al. Se han comunicado ensayos *in vitro* en Ferrari et al., Jnl.

of Vir., 73:1649-1654, 1999; Ishii et al., Hepatology, 29:1227-1235,1999; Lohmann et al., Jnl. of Bio. Chem., 274:10807-10815, 1999; y Yamashita et al, Jnl. of Bio. Chem., 273:15479-15486, 1998.

El documento WO 97/12033, presentado el 27 de septiembre de 1996, de Emory University, que enumera a C. Hagedorn y A. Reinoldus como inventores, y que reivindica la prioridad al documento U.S.S.N. 60/004.383, presentado en septiembre de 1995, describe un ensayo de polimerasa del VHC que puede usarse para evaluar la actividad de los compuestos descritos en la presente memoria. Otro ensayo de polimerasa de VHC se ha descrito por Bartholomeusz, et al., Hepatitis C virus (HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural proteins; Antiviral Therapy 1996:1(Sup. 4) 18-24.

Se desvelan exploraciones que miden reducciones en la actividad cinasa de fármacos para el VHC en la Patente de Estados Unidos n.º 6.030.785 de Katze et al., la Patente de Estados Unidos n.º 6.010.848 de Delvecchio et al, y en la Patente de Estados Unidos n.º 5.759.795 de Jubin et al. Se desvelan exploraciones que miden la actividad inhibidora proteasa de fármacos propuestos para el VHC en la Patente de Estados Unidos n.º 5.861.267 de Su et al, la Patente de Estados Unidos n.º 5.739.002 de Francesco et al, y la Patente de Estados Unidos n.º 5.597.691 de Houghton et al.

15 **Ejemplo 4: Ensayo de fosforilación de nucleósidos a trifosfato activo**

Para determinar el metabolismo celular de los compuestos, se obtuvieron células HepG2 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Rockville, MD), y se cultivaron en matraces de cultivo tisular de 225 cm² en medio esencial mínimo complementado con aminoácidos no esenciales, penicilina-estreptomycin a 1 %. El medio se renovó cada tres días y las células se subcultivaron una vez a la semana. Después del desprendimiento de la monocapa adherente con una exposición de 10 minutos a 30 ml de tripsina-EDTA y tres lavados consecutivos con medio, las células HepG2 confluentes se sembraron a una densidad de 2,5 x 10⁶ células por pocillo en una placa de 6 pocillos y se expusieron a 10 µM de compuesto activo marcado con [³H] (500 dpm/pmol) durante los periodos de tiempo especificados. Las células se cultivaron a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. En los momentos seleccionados, las células se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo. El compuesto activo intracelular y sus metabolitos respectivos se extrajeron incubando el sedimento celular durante una noche a -20°C con metanol a 60 % seguido de extracción con 20 µl más de metanol frío durante una hora en un baño de hielo. Después, los extractos se combinaron, se secaron con un flujo de aire filtrado suave y se almacenaron a -20°C hasta su análisis por HPLC. Los resultados preliminares de los análisis HPLC se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Tiempo (h)	[pmol/millón de células]			
	β-D-2'-CH ₃ -riboA-TP	β-D-2'-CH ₃ -riboU-TP	β-D-2'-CH ₃ -riboC-TP	β-D-2'-CH ₃ -riboG-TP
2	33,1	0,40	2,24	ND
4	67,7	1,21	3,99	ND
8	147	1,57	9,76	2,85
24	427	6,39	34,9	0,91
30	456	7,18	36,2	3,22
48	288	9,42	56,4	6,26

30 **Ejemplo 5: Ensayo de biodisponibilidad en Monos Cinomolgos**

Una semana antes de iniciar el estudio, a los monos cinomolgos se les implantó quirúrgicamente un catéter venoso crónico y un puerto de acceso venoso (PAV) subcutáneo para facilitar la extracción de sangre y se sometieron a examen físico que incluía evaluaciones de hematología y química en suero y se registró el peso corporal. Cada mono (un total de seis), recibió aproximadamente 250 µCi de actividad ³H con cada dosis de compuesto activo, particularmente β-D-2'-CH₃-riboG a un nivel de dosis de 10 mg/kg a una concentración de dosis de 5 mg/ml, mediante embolada intravenosa (3 monos, IV), por sonda oral (3 monos, PO). Cada jeringa dosificadora se pesó antes de la dosificación para determinar gravimétricamente la cantidad de formulación administrada. Se extrajeron muestras de orina mediante una bandeja de recogida a los intervalos indicados (aproximadamente 18-0 horas pre-dosis, 0-4, 4-8 y 8-12 horas post-dosificación) y se procesaron. También se extrajeron muestras de sangre (pre-dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 y 24 horas post-dosificación) mediante el catéter venoso crónico y PAV o desde un recipiente periférico si el procedimiento de catéter venoso crónico no era posible. Las muestras de sangre y orina se analizaron con respecto a la concentración máxima (C_{máx}), tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (T_{máx}), área bajo la curva (ABC), semivida de la concentración de dosificación (T_½), eliminación (CL), volumen y

distribución de equilibrio estacionario (V_{ss}) y biodisponibilidad (F), que se tabulan en las **Tablas 2 y 3**, y se ilustran gráficamente en las **Figuras 2 y 3**, respectivamente.

Tabla 2: Biodisponibilidad Oral en Monos

	Dosis (mg)	ABC (ng/ml x h)	ABC normal (ng/ml x h/mg)	ABC normal media (ng/ml x h/mg)	F (%)
IV Mono 1	46,44	13614	293,2		
IV Mono 2	24,53	6581	268,3		
IV Mono 3	20,72	6079	293,4	284,9	
PO Mono 1	29,04	758	26,1		
PO Mono 2	30,93	898	29,0		
PO Mono 3	30,04	1842	61,3	38,8	13,6

Tabla 3: Farmacocinética experimental de β -D-2'-CH₃-riboG en Monos Cinomolgos

	IV	PO
Dosis/Vía (mg/kg)	10	10
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	6945,6 ± 1886,0	217,7 ± 132,1
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	0,25 ± 0,00	2,00 ± 1,00
ABC (ng/ml x h)	8758,0 ± 4212,9	1166,0 ± 589,6
$T_{1/2}$ (h)	7,9 ± 5,4	10,3 ± 4,1
CL (l/h/kg)	1,28 ± 0,48	
V_{ss} (l/kg)	2,09 ± 0,54	
F (%)		13,8

Ejemplo 6: Ensayo de toxicidad en médula ósea

Se extrajeron células de médula ósea humana de voluntarios sanos normales y la población mononuclear se separó por centrifugación en gradiente Ficoll-Hypaque como se describió anteriormente por Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro" Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31:452-454; y Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. Comparison of cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" Biochemical Pharmacology 1992; 44:1921-1925. Los ensayos de cultivo de CFU-GM y BFU-E se realizaron usando un método bicapa de agar blando o metilcelulosa. Los fármacos se diluyeron en medio de cultivo tisular y se filtraron. Después de 14 a 18 días a 37°C en una atmósfera húmeda de CO₂ al 5 % en aire, se contaron las colonias de más de 50 células usando un microscopio invertido. Los resultados de la **Tabla 4** se presentan como el porcentaje de inhibición de formación de colonias en presencia de fármaco en comparación con cultivos de control con disolvente.

Tabla 4: Ensayos clonogénicos de CFU-GM y BFU-E de toxicidad de médula ósea humana

Tratamiento	CI ₅₀ en µM	
	CFU-GM	BFU-E
ribavirina	~ 5	~ 1
β-D-2'-CH ₃ -riboA	> 100	> 100
β-D-2'-CH ₃ -riboU	> 100	> 100
β-D-2'-CH ₃ -riboC	> 10	> 10
β-D-2'-CH ₃ -riboG	> 10	> 100

15

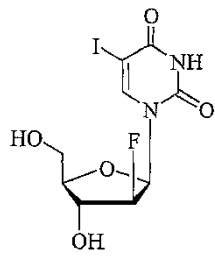
Ejemplo 7: Ensayo de toxicidad en mitocondrias

Se cultivaron células HepG2 en placas de 12 pocillos como se ha descrito anteriormente y se expusieron a diversas concentraciones de fármacos como explican Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:496-503. Los niveles de ácido láctico en el medio de cultivo después de 4 días de exposición al fármaco se midieron usando un kit de ensayo de ácido láctico de Boehringer. Los niveles de ácido láctico se normalizaron por número de célula medido por recuento con hemocitómetro. En la **Tabla 5** se tabulan los resultados preliminares de este ensayo.

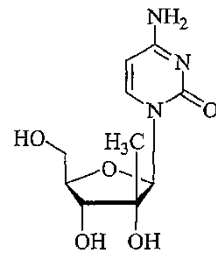
20

Tabla 5: Estudio de toxicidad Mitocondrial (ensayo con ácido L-láctico)

	Conc. (µM)	lactato (mg/10 ⁶ células)	% de Control
Control		2,18	
FIAU	10	3,73	170,4
β-D-2'-CH ₃ -riboC	1	2,52	115,3
	10	2,36	107,9
	50	2,26	103,4
	100	2,21	101,2



FLAU

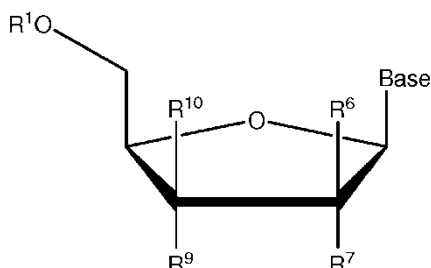


β -D-2'-CH₃-riboC

La presente invención se ha descrito en referencia a sus realizaciones preferidas. Serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada de la invención anterior variaciones y modificaciones de la invención dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde:

La base es una base púrica o pirimidínica;

R¹ es independientemente H; fosfato; acilo; alquilo; éster de sulfonato, bencilo, en donde el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato; un lípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol;

R⁶ es alquilo;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR¹, hidroxilo, alquilo, alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -O(alquenilo), NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -N(alquilo inferior)₂; y

R¹⁰ es H, alquilo, cloro, bromo o yodo;

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato;

en donde el arilo es fenilo, bifenilo o naftilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato; y

en donde el acilo es un éster de ácido carboxílico en el que el resto no carbonilo del grupo éster se selecciona entre alquilo lineal, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxialquilo, incluyendo metoximetilo, aralquilo incluyendo bencilo, ariloxialquilo, arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres de sulfonato incluyendo ésteres de sulfonato que incluyen éster metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, trilito o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo o difenilmetilsililo; para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitropirimidina y C⁵-aminopirimidina.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde la base es una purina seleccionada entre el grupo que consiste en N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas, N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acil purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-tioalquil purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina.

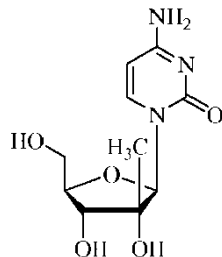
4. El compuesto para el uso de la reivindicación 3, en donde el acilo es C(O)alquilo, C(O)arilo, C(O)alquilarilo o C(O)arilalquilo.

5. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R⁶ es alquilo.

6. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R⁶ es metilo.

7. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto está en forma enantiomérica sustancialmente pura.

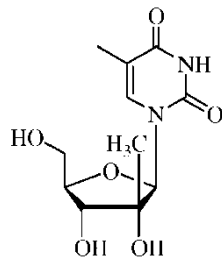
8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

5 para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

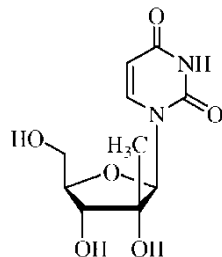
9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

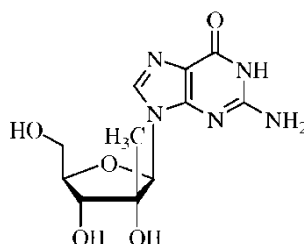


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

20 11. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el compuesto está en forma enantiomérica sustancialmente pura.

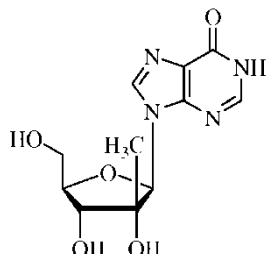
12. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

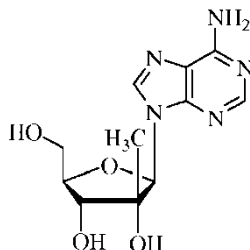
- 5 13. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

- 10 para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

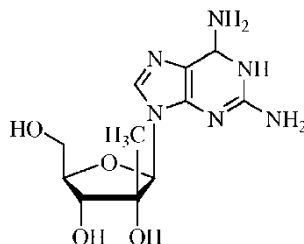
14. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

- 15 para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

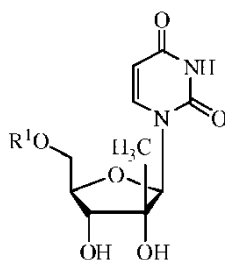
- 20 para su uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador.

16. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde el compuesto está en forma enantiomérica sustancialmente pura.

- 25 17. Un compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el método comprende administrar el compuesto indicado en combinación y/o alternancia con uno o más de otros agentes anti-VHC.

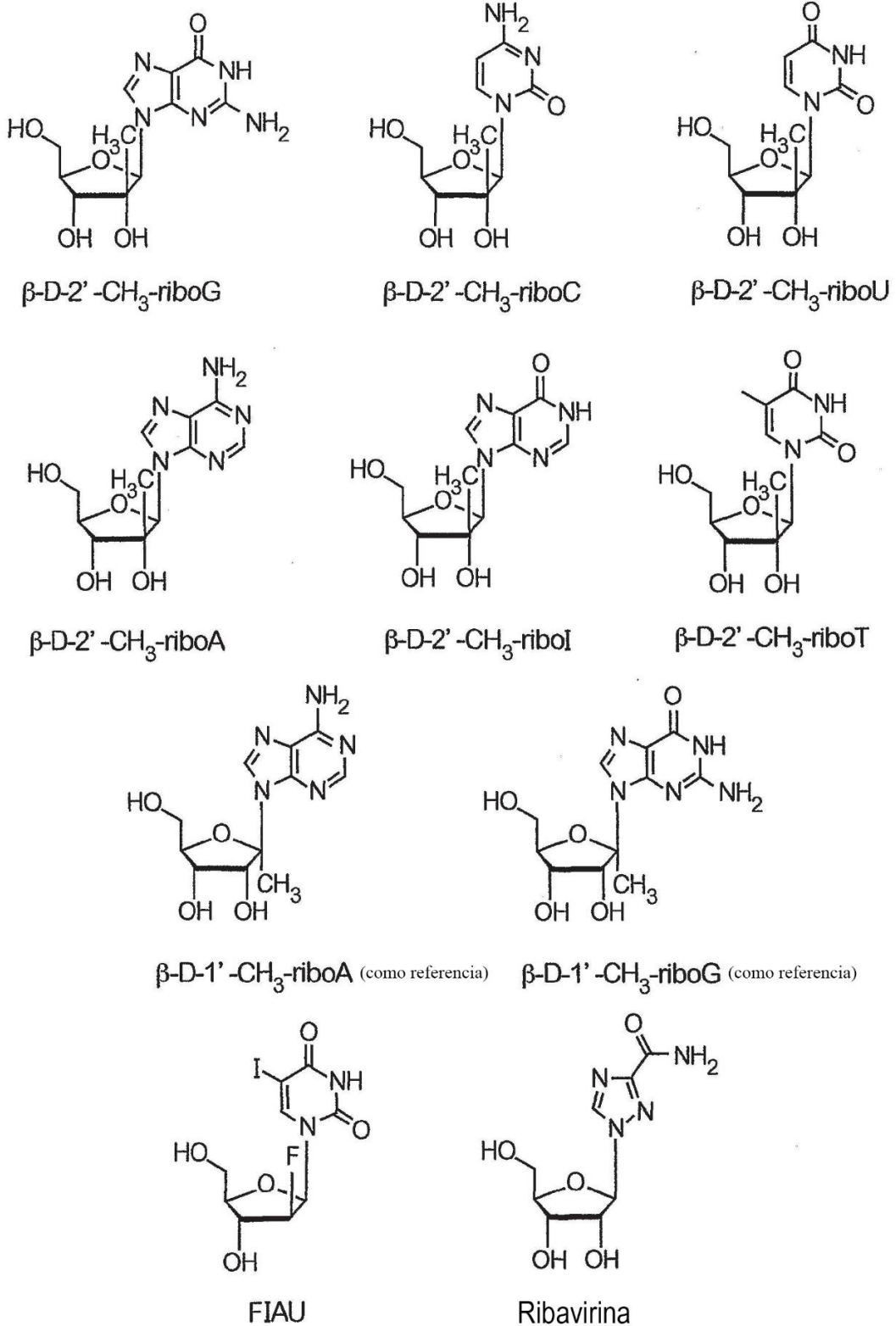
18. El compuesto para el uso de la reivindicación 17, en donde el otro agente anti-VHC se selecciona del grupo que consiste en interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC y un inhibidor de la helicasa del VHC.

19. El compuesto para el uso de la reivindicación 18, en donde el agente anti-VHC es un inhibidor de la polimerasa del VHC.
20. El compuesto para el uso de la reivindicación 18, en donde el agente anti-VHC es ribavirina.
- 5 21. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el compuesto está en la forma de una unidad de dosificación.
22. El compuesto para el uso de la reivindicación 21, en donde la unidad de dosificación contiene de 50 a 1000 mg del compuesto.
23. El compuesto para el uso de la reivindicación 21 o 22, en donde dicha unidad de dosificación es un comprimido o cápsula.
- 10 24. Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un hospedador, en donde la composición farmacéutica comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
25. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral.
- 15 26. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración intravenosa.
27. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral.
- 20 28. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración intradérmica.
29. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración subcutánea.
30. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en donde el transportador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración tópica.
- 25 31. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 o la composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 24-30, en donde el hospedador es un ser humano.
32. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



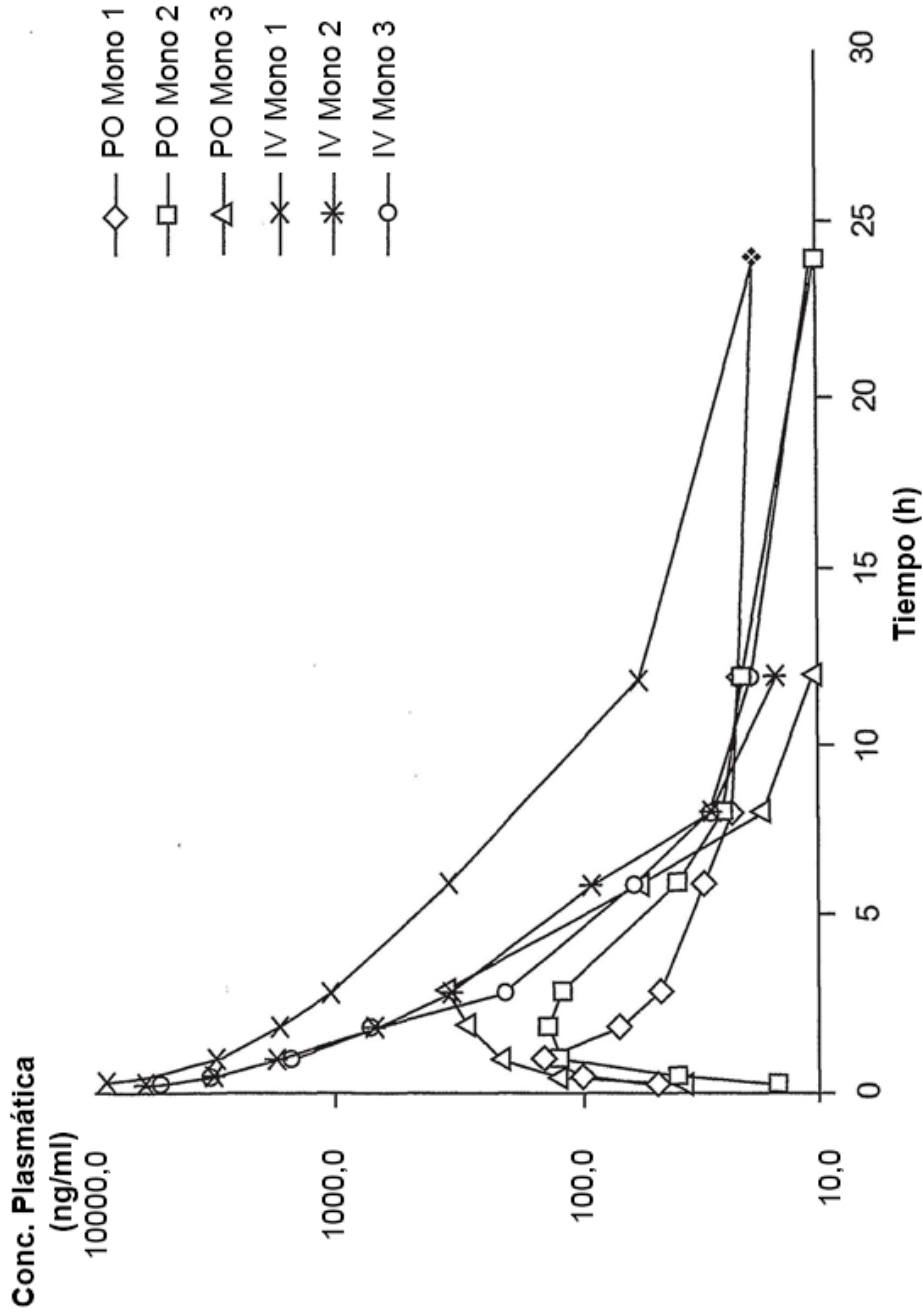
en donde R¹ es fosfato;

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;
- para su uso en un método para el tratamiento de una infección por hepatitis C en un hospedador.



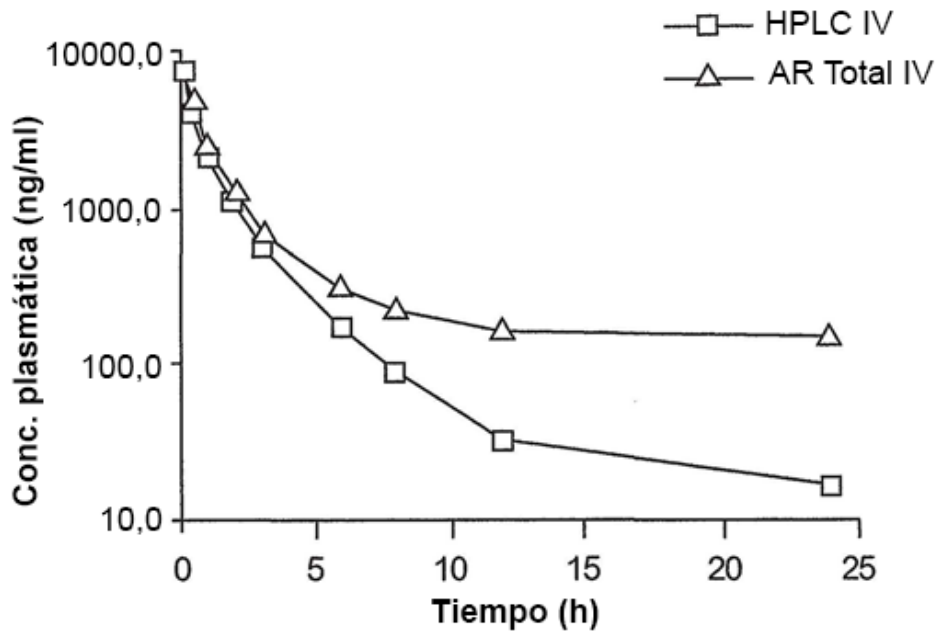
Estructura química de nucleósidos ilustrativos

FIG.1



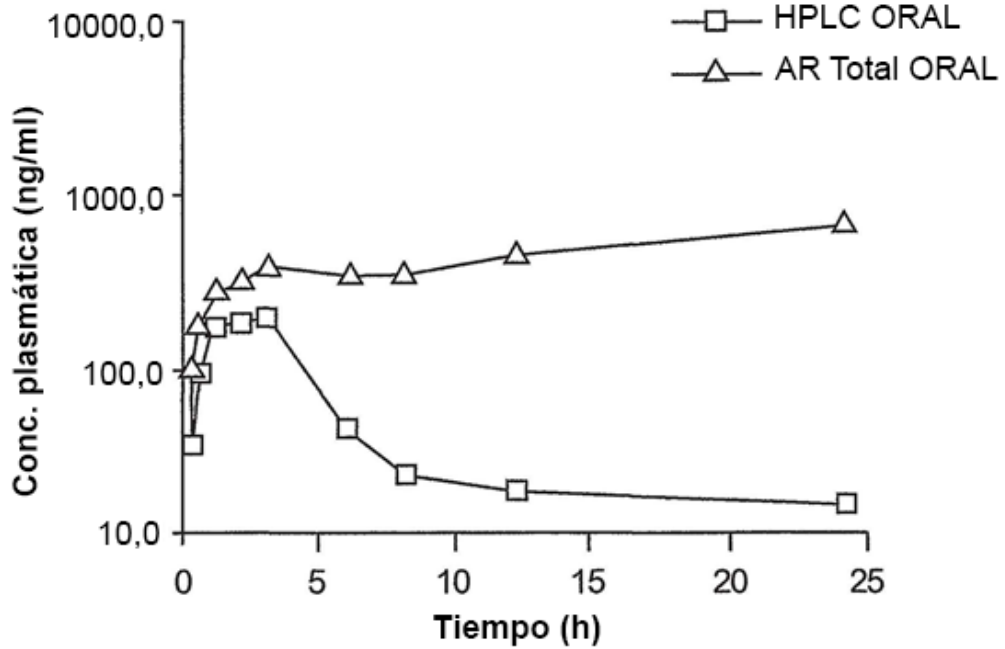
Exploración farmacocinética de β -D-2'-CH₃-riboG en Monos Cinomolgos

FIG.2



Exploración farmacocinética de β -D-2'-CH₃-riboG en monos cinomolgos

FIG.3a



Exploración farmacocinética de β -D-2'-CH₃-riboG en monos cinomolgos

FIG.3b